

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE  
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL  
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

Date of mailing (day/month/year) 18 January 2001 (18.01.01)		From the INTERNATIONAL BUREAU  To: SUCHANTKE, Jürgen Vexküll & Stolberg Beselerstrasse 4 D-22607 Hamburg ALLEMAGNE	
Applicant's or agent's file reference P 53860 VH		EINGEGANGEN 26. Jan. 2001	
International application No. PCT/EP00/06535	International filing date (day/month/year) 10 July 2000 (10.07.00)	Priority date (day/month/year) 13 July 1999 (13.07.99)	IMPORTANT NOTICE
Applicant PHARMASOL GMBH et al			

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:  
AG,AU,BZ,DZ,KP,KR,MZ,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:  
AE,AL,AM,AP,AT,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,EA,EE,EP,ES,FI,GB,GD,  
GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,  
NO,NZ,OA,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW  
The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).
3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 18 January 2001 (18.01.01) under No. WO 01/03670

**REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)**

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a **demand for international preliminary examination** must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

**REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))**

If the applicant wishes to proceed with the international application in the **national phase**, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.  
For further important information on the national phase, see the International Application Guide.

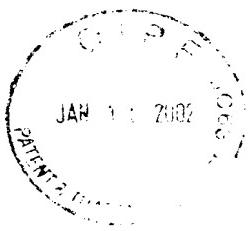


Continuation of Form PCT/IB/328

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF  
THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

Date of mailing (day/month/year) 18 January 2001 (18.01.01)	<b>IMPORTANT NOTICE</b>
Applicant's or agent's file reference P 53860	International application No. PCT/EP00/06535

The applicant is hereby notified that, at the time of establishment of this Notice, the time limit under Rule 46.1 for making amendments under Article 19 has not yet expired and the International Bureau had received neither such amendments nor a declaration that the applicant does not wish to make amendments.



## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED  
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

VAN HEESCH, H.  
Uexküll & Stolberg

Beselerstrasse 4

D-22607 Hamburg

ALLEMAGNE

26 MRZ 2001

Date of mailing (day/month/year)

16 March 2001 (16.03.01)

Applicant's or agent's file reference

P 53860

## IMPORTANT INFORMATION

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/EP00/06535	10 July 2000 (10.07.00)	13 July 1999 (13.07.99)

## Applicant

PHARMASOL GMBH et al

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

AP :GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW

EP :AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE

National :AU,BG,CA,CN,CZ,DE,IL,JP,KP,KR,MN,NO,NZ,PL,RO,RU,SE,SK,US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

EA :AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM

OA :BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG

National :AE,AG,AL,AM,AT,AZ,BA,BB,BR,BY,BZ,CH,CR,CU,DK,DM,DZ,EE,ES,FI,GB,

GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IN,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MW,  
MX,MZ,PT,SD,SG,SI,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" **before the expiration of 30 months from the priority date** before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until **31 months from the priority date** for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.



.....



**FROM**

**Manelli, Denison & Selter PLLC**  
Customer No. 20736  
Telephone: (202) 261-1000  
Our Facsimile #: (202) 887-0336

**FACSIMILE TRANSMISSION**TO: UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

BOX: PCT

DELIVER TO: TAMMY HOLLAND

FACSIMILE #: 703.305.3230

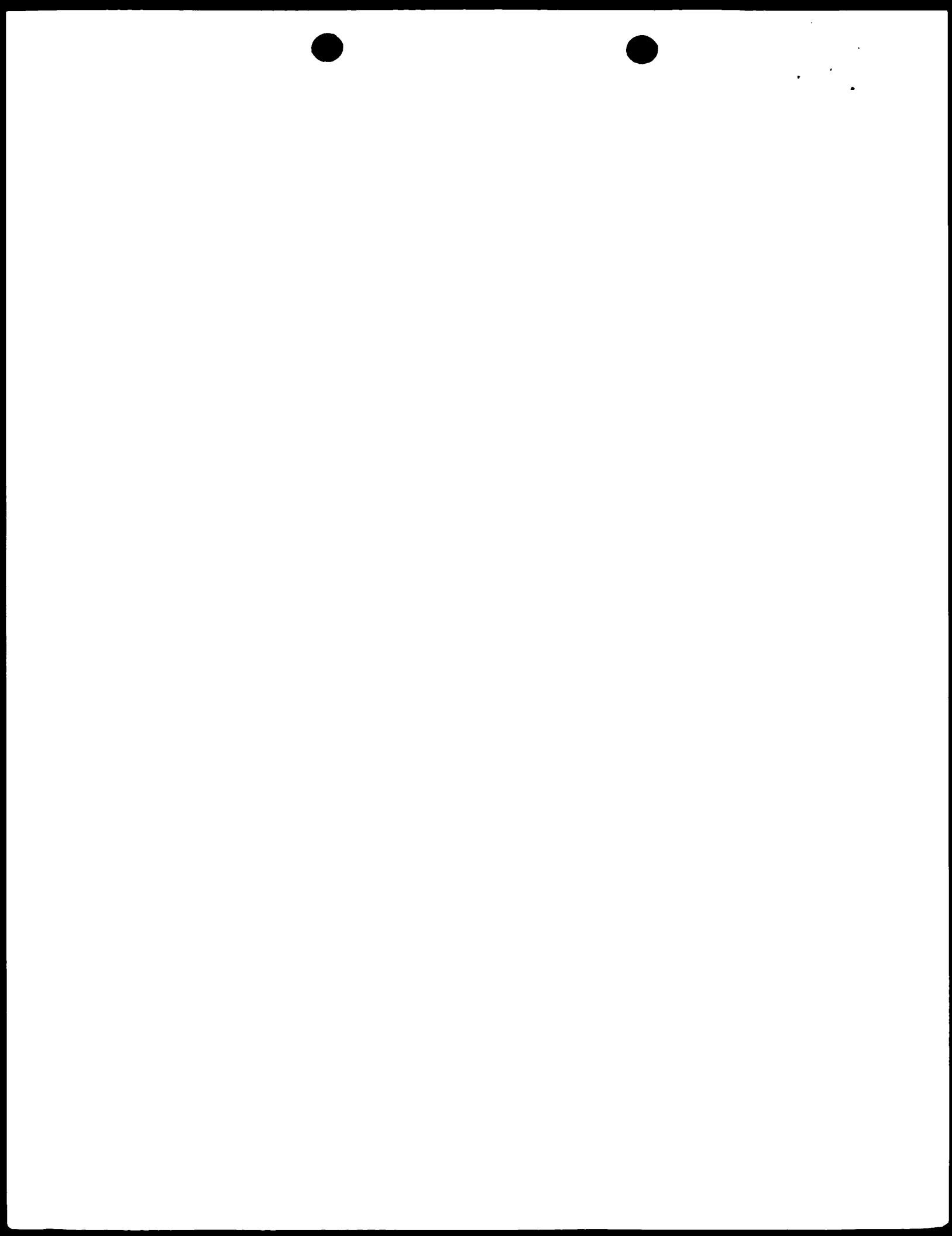
No. Pages (Including this page) 17 FAX Opr: JSM**IF YOU DO NOT RECEIVE CLEARLY ALL PAGES. PLEASE CONTACT US IMMEDIATELY**By Telephone AT: (202) 261-1045 (local)>>>  
**USPTO:**

PLEASE ACKNOWLEDGE CLEAR RECEIPT OF ALL PAGES  
INDICATED ABOVE BY FAXING THIS PAGE BACK TO  
ONE OF OUR FACSIMILE NUMBERS STATED ABOVE

In re PATENT APPLICATION of Muller  
Appln. No. 10/030,417

Filed: January 10, 2002

Atty. Dkt. 668-59190TITLE: METHOD FOR CONTROLLED PRODUCTION OF ULTRAFINE  
MICROPARTICLES AND NANOPARTICLESName or type of signed paper being transmitted: PCT409, Translation of Claims**CERTIFICATE OF FACSIMILE TRANSMISSION**I hereby certify that this paper is being facsimile transmitted to the Patent and Trademark  
Office on the date shown below.Name Jeff MelcherSig. Date March 20, 2002



# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>P 53860</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP00/06635</b>	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) <b>10/07/2000</b>	Prüfungsdatum (Tag/Monat/Tag) <b>13/07/1999</b>
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK <b>A61K9/14</b>		
Anmelder <b>PHARMASOL GMBH et al.</b>		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.

2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt **5** Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt **5** Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I  Grundlage des Berichts
- II  Priorität
- III  Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV  Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V  Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI  Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII  Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII  Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags

Datum der Fertigstellung dieses Berichts

an den Internationalen Beauftragten der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:

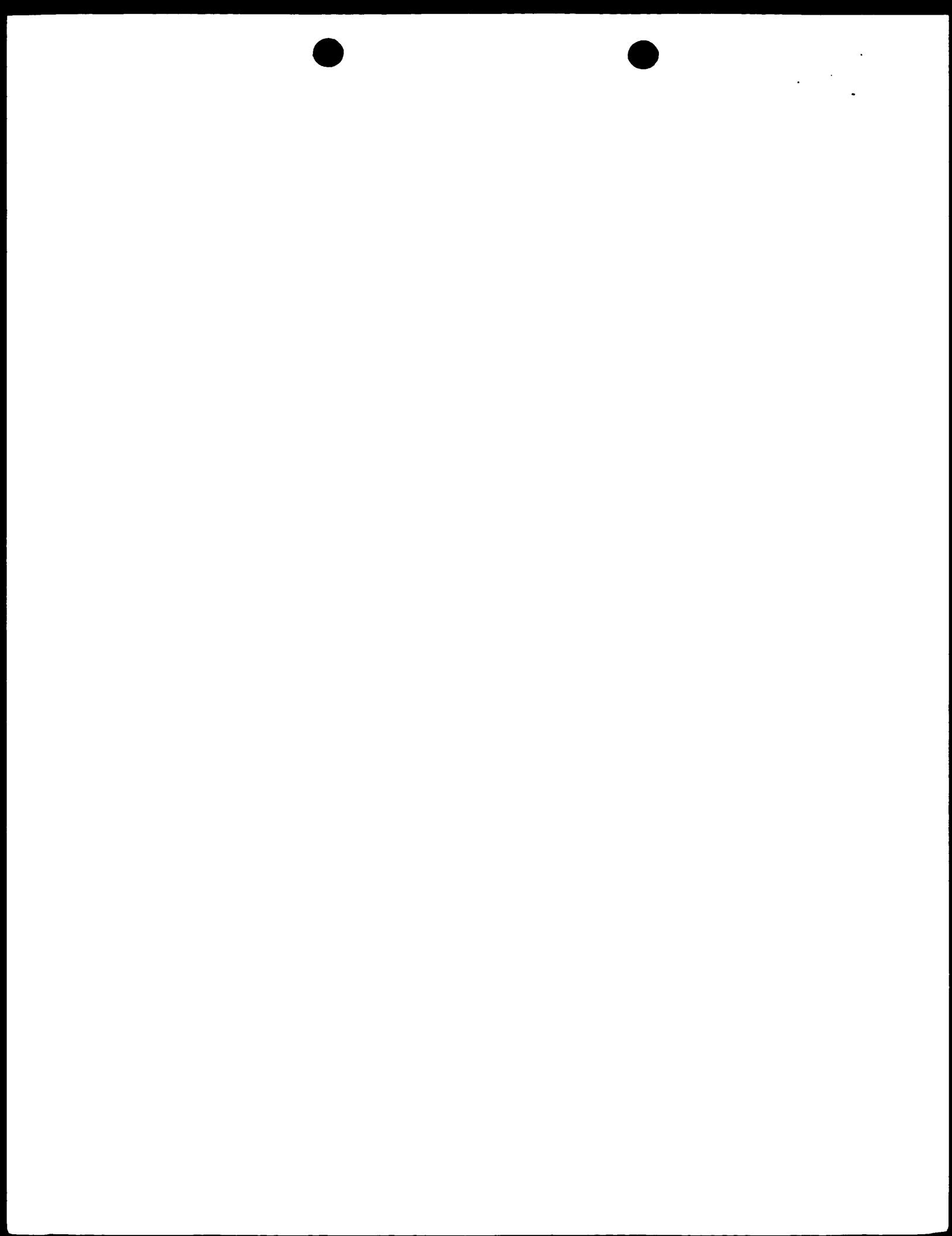
Europäisches Patentamt  
D-80298 München  
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 623656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4488

bevollmächtigter Bediensteter

Paloniemi Legland, R

Tel. Nr. +49 89 2399 7315





## INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/06535

### I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)); Beschreibung, Seiten:

1-26 ursprüngliche Fassung

#### Patentansprüche, Nr.:

1-27 eingegangen am 16/07/2001 mit Schreiben vom 12/07/2001

#### Zeichnungen, Blätter:

1/4-4/4 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der Sprache: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.9(b)).
- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der Internationalen Anmeldung offenbarten Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldzeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

Auf alle andere Evidenz und Einlagen ist verzichtet.



## INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/06535

### I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)); Beschreibung, Seiten:

1-26 ursprüngliche Fassung

#### Patentansprüche, Nr.:

1-27 eingegangen am 16/07/2001 mit Schreiben vom 12/07/2001

#### Zeichnungen, Blätter:

1/4-4/4 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der Sprache: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

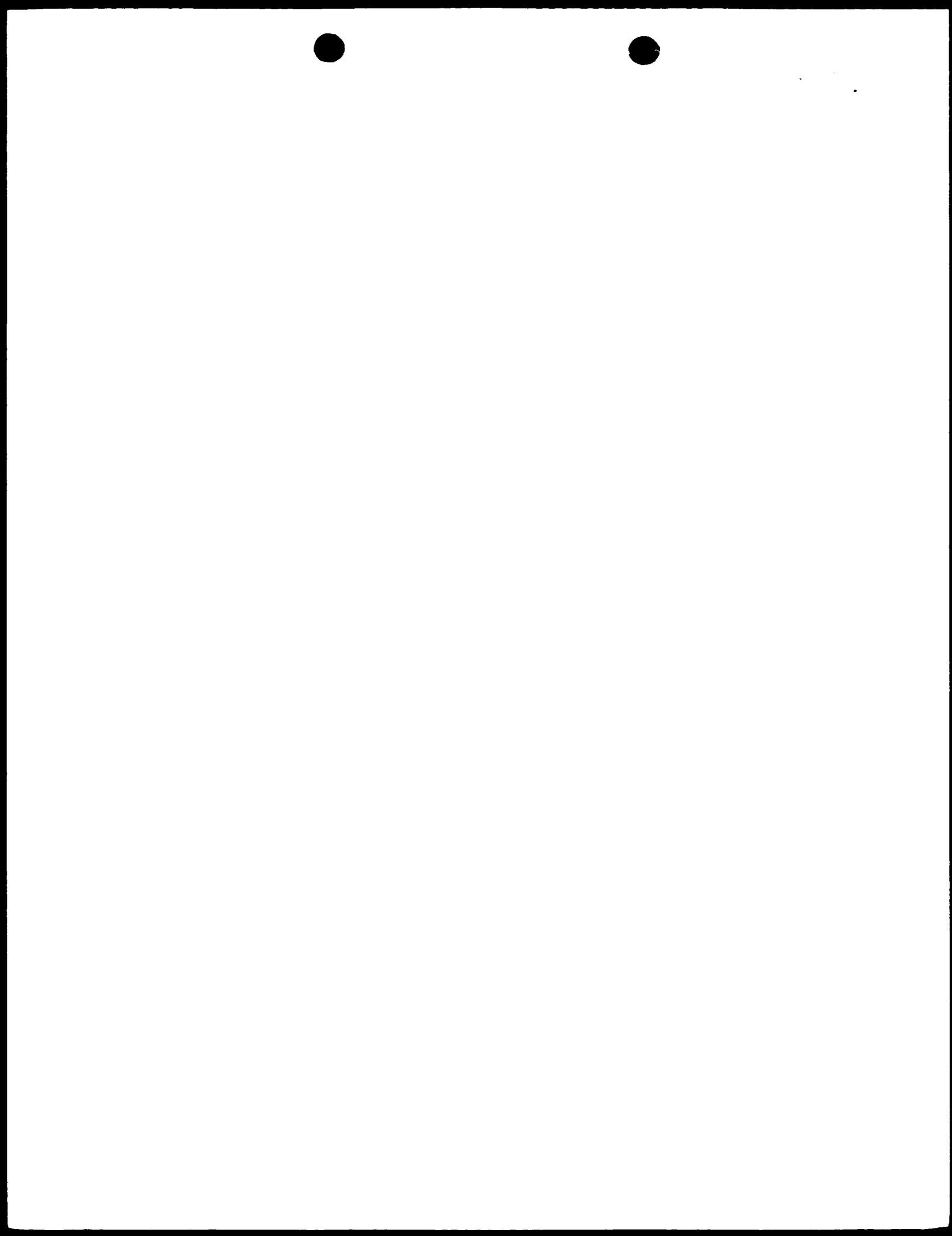
Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der Internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

Auf alle anderen Fälle, die nicht in den obigen Kategorien festzustellen sind:



## INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/06535

- Beschreibung. Seiten:  
 Ansprüche, Nr.: 28-30  
 Zeichnungen, Blatt:

5.  Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuwiesen; sie sind diesem Bericht beizufügen).  
siehe Beiblatt

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

### 1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 3-26 Nein: Ansprüche 1,2,27
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche Nein: Ansprüche 1-27
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 1-27 Nein: Ansprüche

### 2. Unterlagen und Erklärungen

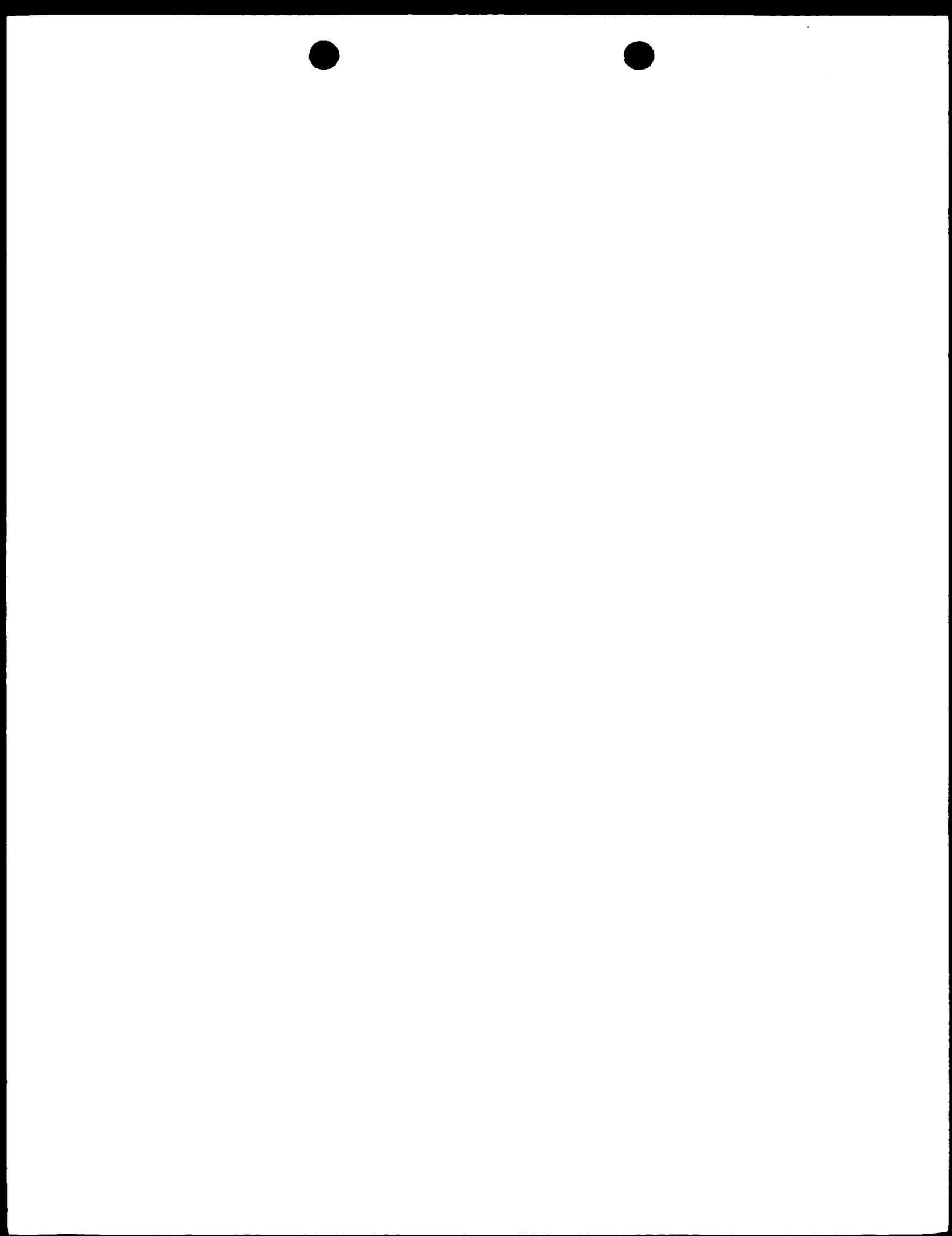
siehe Beiblatt

### VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:  
siehe Beiblatt

### VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:  
siehe Beiblatt



## **INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/06535

### **Zu Punkt I**

#### **Grundlage des Berichts**

Die mit Schreiben vom 12.07.2001 eingereichten Änderungen bringen Sachverhalte ein, die im Widerspruch zu Artikel 34 (2) b) PCT über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezelpunkt hinausgehen. Es handelt sich dabei um folgende Änderung in Anspruch 1: ..."die Partikelgrösse kleiner als 5,6 µm".

Der Wert von 5,6 µm ist nur im Beispiel 17 ursprünglich offenbart. In Anspruch 1 wurde damit das Merkmal "kleiner als 10 µm" durch das Merkmal "kleiner als 5,6 µm" ersetzt. Diese Änderung stellt eine unzulässige Verallgemeinerung eines Beispiels dar.

Die Prüfung der Anmeldung wird fortgesetzt auf der Basis der geänderten Fassung der Ansprüche (Schreiben vom 12.07.2001) mit der Ausnahme des Merkmals "5,6 µm", welches durch das Merkmal "kleiner als 10 µm" wie ursprünglich eingereicht, ersetzt wird.

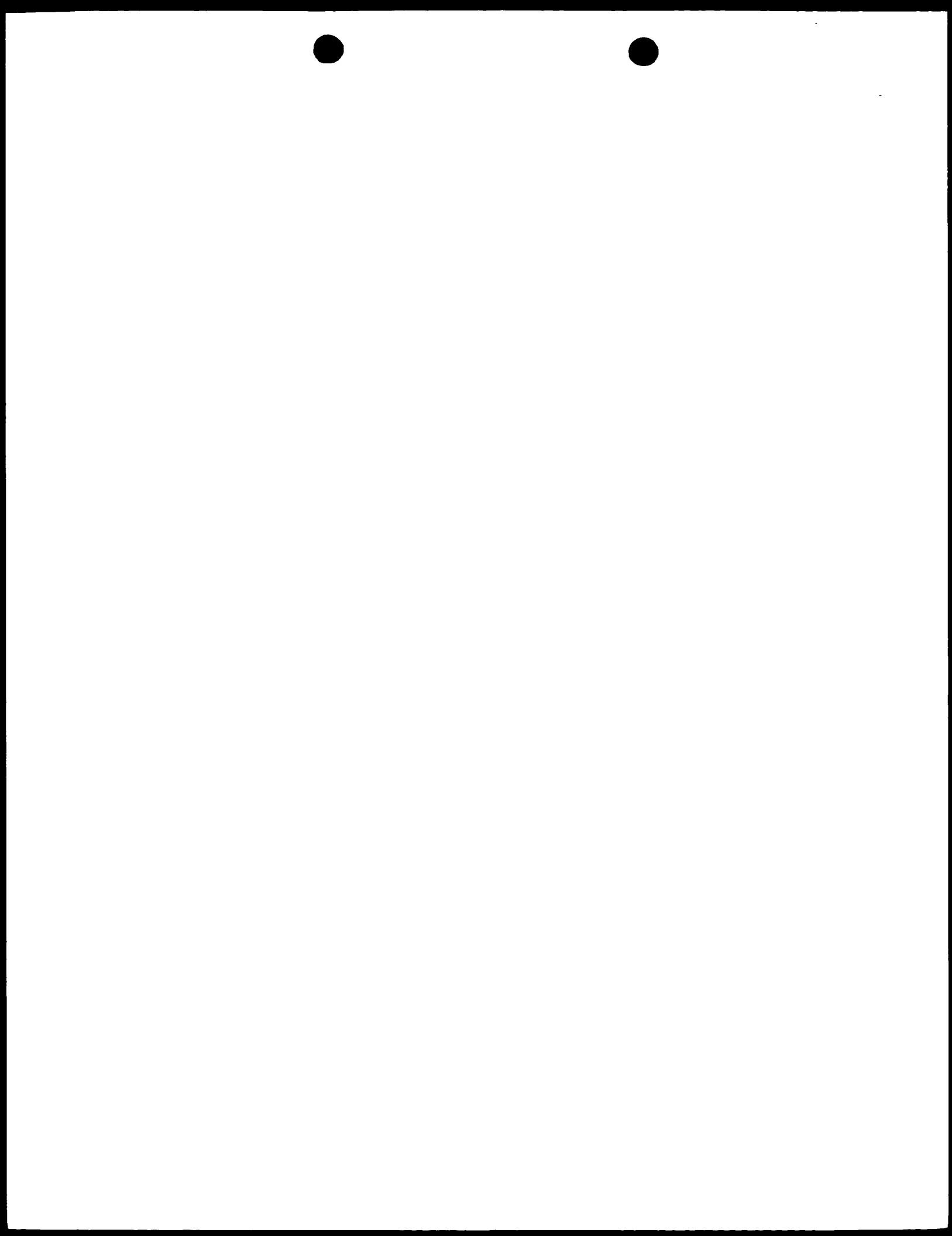
### **Zu Punkt V**

#### **Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: EP-A-0 778 083 (FREUNT IND CO LTD) 11. Juni 1997 (1997-06-11)
- D2: US-A-5 510 118 (BOSCH H WILLIAM ET AL) 23. April 1996 (1996-04-23)
- D3: DE 44 40 337 A (DDS DRUG DELIVERY SERVICES GES) 15. Mai 1996 (1996-05-15)
- D4: US-A-5 091 187 (HAYNES DUNCAN H) 25. Februar 1992 (1992-02-25) in der Anmeldung erwähnt

In Anspruch 1 wird ein Verfahren zur Herstellung von Mikro- und Nanopartikeln mit einer Partikelgrösse kleiner als 10 µm, dadurch gekennzeichnet, dass ein Matrixmaterial in einem wasserfreien Medium und/oder bei Temperaturen unter 90°C in einem **Kolben-Spalt-Homogenisator** einem Hochdruckhomogenisationsprozess



**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/06535

unterworfen wird, der zu einer schonenden Partikelzerkleinerung führt, beansprucht.

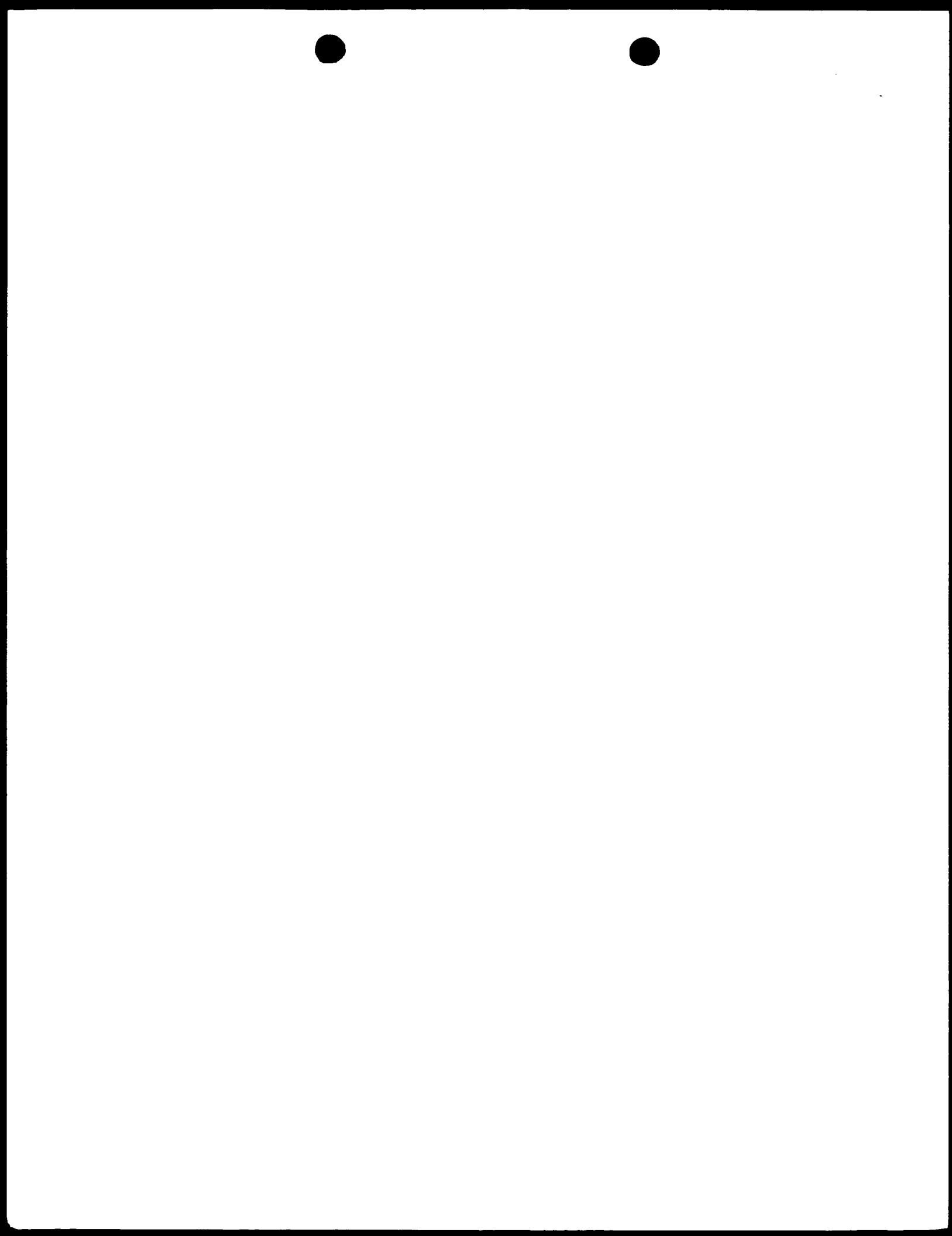
Dokument D4 offenbart ein entsprechendes Verfahren, bei welchem der Kolben-Spalt-Homogenisator ausdrücklich offenbart ist (S.11, Z.47-61; "French Press"). Auch die Temperatur des Verfahrens liegt unter 60°C (Bsp. 1). Da es aus der gegenwärtigen Formulierung des Anspruchs 1 nicht klar ist, mit welcher Wassermenge das Verfahren durchzuführen ist, ist das Verfahren von D4 als neuheitsschädlich zu betrachten. Der Gegenstand von Ansprüche 1-2 und 27 ist somit nicht neu (Art. 33(2) PCT).

Die sonstigen abhängigen Ansprüche enthalten keine Merkmale, die in Kombination mit den Merkmalen irgendeines Anspruchs, auf den sie sich beziehen, die Erfordernisse des PCT in bezug auf erforderliche Tätigkeit erfüllen. Die zusätzlichen Merkmale gehören zum allgemeinen Fachwissen auf dem Gebiet der Arzneistoffträger.

Es ist nicht ersichtlich, welche Vorteile die gegenwärtige Anmeldung im Vergleich zum Stand der Technik bringt. Gemäß der Anmeldung kann das Verfahren mit (bis 99 %) oder ohne Wasser durchgeführt werden. Auch die Temperatur variiert vom Minusbereich bis 90 °C. Da es gemäß der gegenwärtigen Formulierung der Ansprüche auch möglich ist, das Verfahren in einem wasserfreien Medium oder bei Temperaturen unter 90°C in einem Kolben-Spalt-Homogenisator durchzuführen, sind die Verfahren, offenbar in den Dokumenten D1-D3, gleichwertig. Da es dem Fachmann allgemein bekannt ist, daß das zusätzliche Merkmal "Kolben-Spalt-Homogenisator" dem aus den Dokumenten D1-D3 (D1: Spalte 7, Z.15-20; D2: Spalte 6, Z.56-S.7, Z.36; D3: S.3, Z.65-68) bekannten Homogenisatoren gleich zusetzen ist und gegen diesen im Bedarfsslall ausgetauscht werden kann, führt dieser Austausch zu keiner erforderlichen Tätigkeit (Art. 33(3) PCT).

**Zu Punkt VII****Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung**

'm Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in den Dokumenten D1-D3 offenbare einschlägige Stand der Technik noch diese Dokumente angegeben.



8-07-2001

EP0006536

P 53860 vH  
Juli 2001Patentansprüche

1. Verfahren zur schonenden Herstellung von hochfeinen Mikro- und Nanopartikeln mit einer Partikelgröße, angegeben als mittlerer Durchmesser der Anzahlverteilung, von 5,6 µm oder kleiner, insbesondere kleiner als 5 µm und bevorzugter kleiner als 1 µm, dadurch gekennzeichnet, daß ein Matrixmaterial in einem wasserfreien oder wasserreduzierten Medium und/oder bei niedrigen Temperaturen unter 90 °C, vorzugsweise 20 °C und insbesondere unterhalb des Gefrierpunktes von Wasser, in einem Kolben-Spalt-Homogenisator einem Hochdruckhomogenisationsprozeß unterworfen wird, der zu einer schonenden Partikelzerkleinerung führt unter Minimierung der Beeinträchtigung der chemischen Stabilität des homogenisierten Materials.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem homogenisierten Matrixmaterial um Arzneistoffe, insbesondere pharmazeutische Wirkstoffe oder Veterinärarzneistoffe, oder um Wirkstoffe und/oder Hilfsstoffe und/oder Zusatzstoffe für Kosmetika, Agrarprodukte, Nahrungsmittel und konservierende Produkte handelt.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem homogenisierten Matrixmaterial um die Arzneistoffe Ciclosporin, Azodicarbonamid, Paclitaxel, Prednisolon, Carbamazepin, Taxol, Morphin, Diclofenac, Ibuprofen, Phenobarbital oder Cromoglicin handelt.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem homogenisierten Matrixmaterial um synthetische, halbsynthetische oder natürliche Polymere, insbesondere natürliche Makromoleküle handelt.

\* 1. zum Anwenden eines Matrixmaterials im kontinuierlichen Prozeß

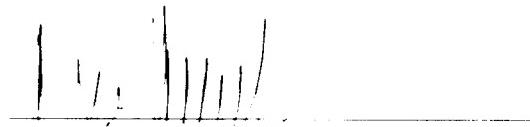
GEÄNDERTES BLATT

Rec'd PCT/PTO 20 MAR 2002

**DECLARATION**

I, Dr. Helmut van Heesch, Patent Attorney, Beselerstrasse 4, 22607 Hamburg, Federal Republic of Germany, do hereby declare that I am conversant with the English and German languages and am a competent translator thereof. I declare further that the following is a true and correct translation into English made by me of the document in the German language attached hereto.

Signed this 19th day of December, 2001

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Dr. Helmut van Heesch". The signature is written in a cursive style with some vertical strokes and a horizontal line through the middle.

10/030417

Translation  
S.C.C.O

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

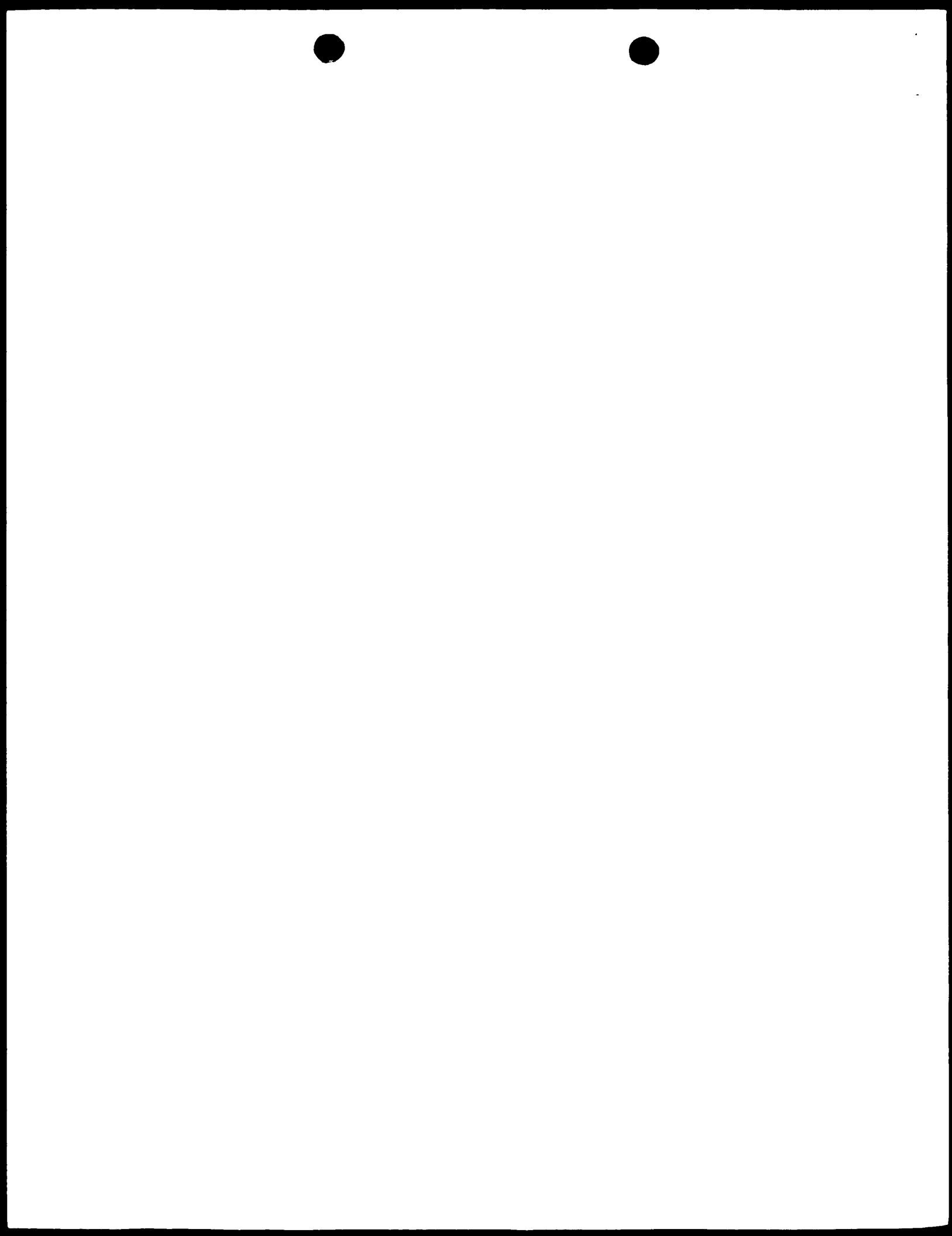
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference <b>P 53860</b>	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA 416)	
International application No. <b>PCT/EP00/06535</b>	International filing date ( <i>day month year</i> ) <b>10 July 2000 (10.07.00)</b>	Priority date ( <i>day month year</i> ) <b>13 July 1999 (13.07.99)</b>
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC <b>A61K 9/14, 9/51</b>		
Applicant <b>PHARMASOL GMBH</b>		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.
<input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of <u>5</u> sheets.
3. This report contains indications relating to the following items:
I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report
II <input type="checkbox"/> Priority
III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention
V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited
VII <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application
VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Name and mailing address of the IPEA/PCT

Authorized officer



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*)

the international application as originally filed

the description, pages \_\_\_\_\_, as originally filed,

pages 1-26, filed with the demand,

pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

the claims, Nos. \_\_\_\_\_, as originally filed,

Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,

Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,

Nos. 1-27, filed with the letter of 12 July 2001 (12.07.2001),

Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

the drawings, sheets/fig 1/4-4/4, as originally filed,

sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,

sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

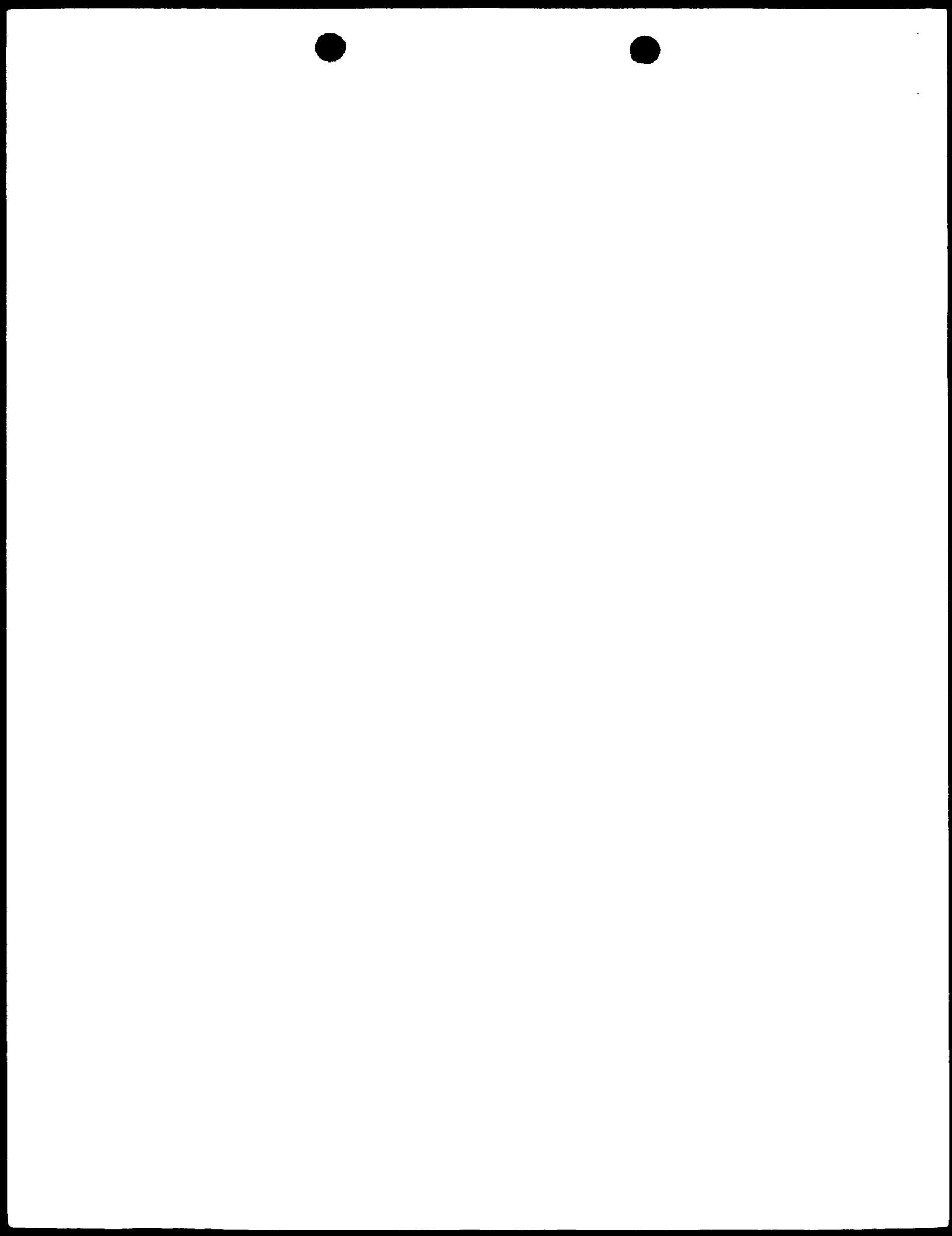
the description, pages \_\_\_\_\_

the claims, Nos. \_\_\_\_\_

the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3.  This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary.



**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No

PCT/EP/00/06535

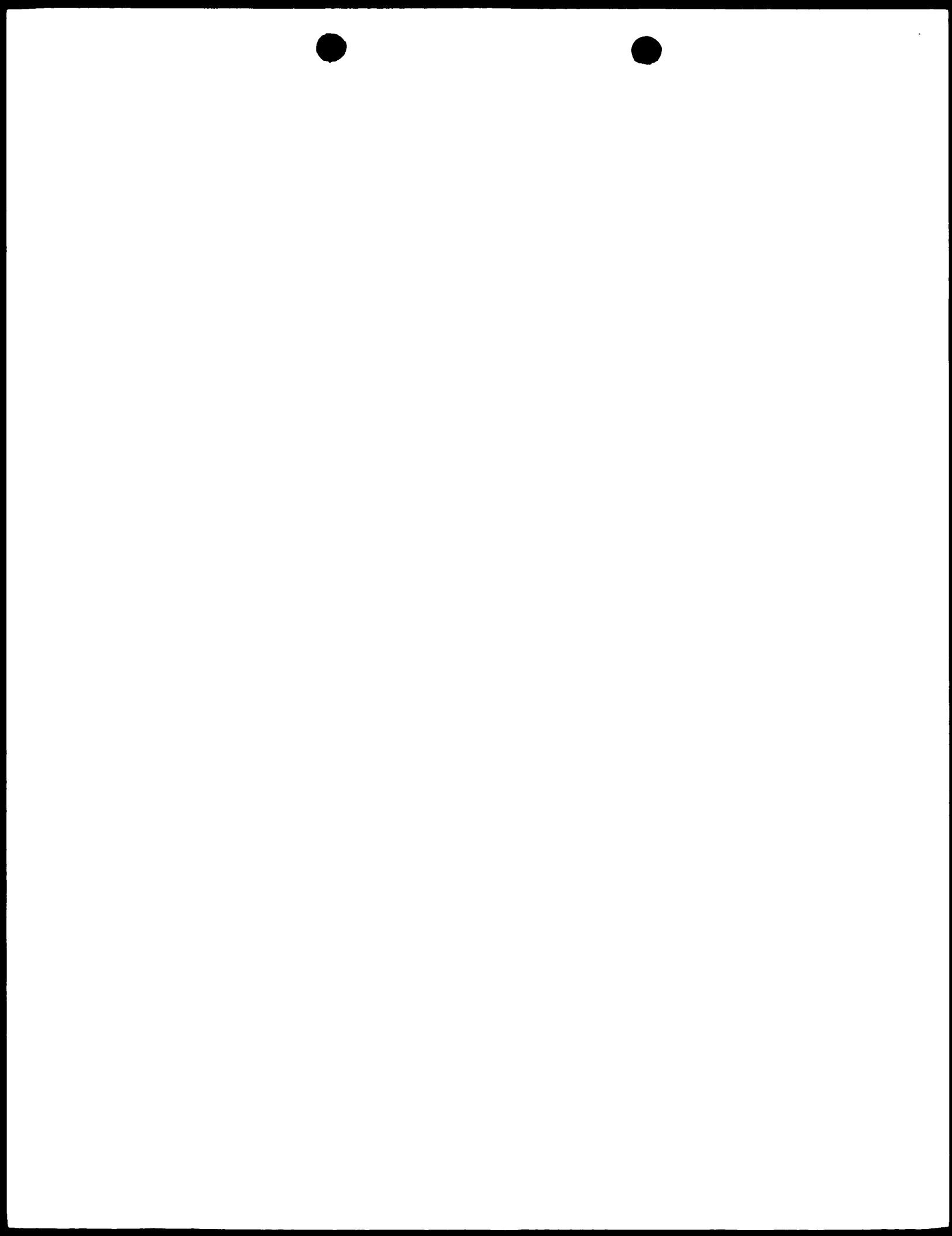
**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of I.5

The amendments submitted with the letter of 12 July 2001 introduce substantive matter which, contrary to PCT Article 34(2)(b), goes beyond the disclosure in the international application as filed. The amendment concerned is in Claim 1, namely, a particle size less than 5.6  $\mu\text{m}$ . The value 5.6  $\mu\text{m}$  was originally disclosed only in Example 17. In Claim 1 the feature "less than 10  $\mu\text{m}$ " has therefore been replaced by the feature "less than 5.6  $\mu\text{m}$ ". This amendment is an inadmissible generalization of an example.

Examination of the application will be continued on the basis of the amended version of the claims (letter of 12 July 2001) with the exception of the feature "5.6  $\mu\text{m}$ ", which will be replaced by the feature "less than 10  $\mu\text{m}$ " as originally filed.



## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP/00/06535

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability:  
citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	3 - 26	YES
	Claims	1, 2, 27	NO
Inventive step (I8)	Claims		YES
	Claims	1 - 27	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1 - 27	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

This report makes reference to the following documents:

D1: EP-A-0 778 083 (FREUNT IND CO LTD) 11 June 1997  
(1997-06-11)

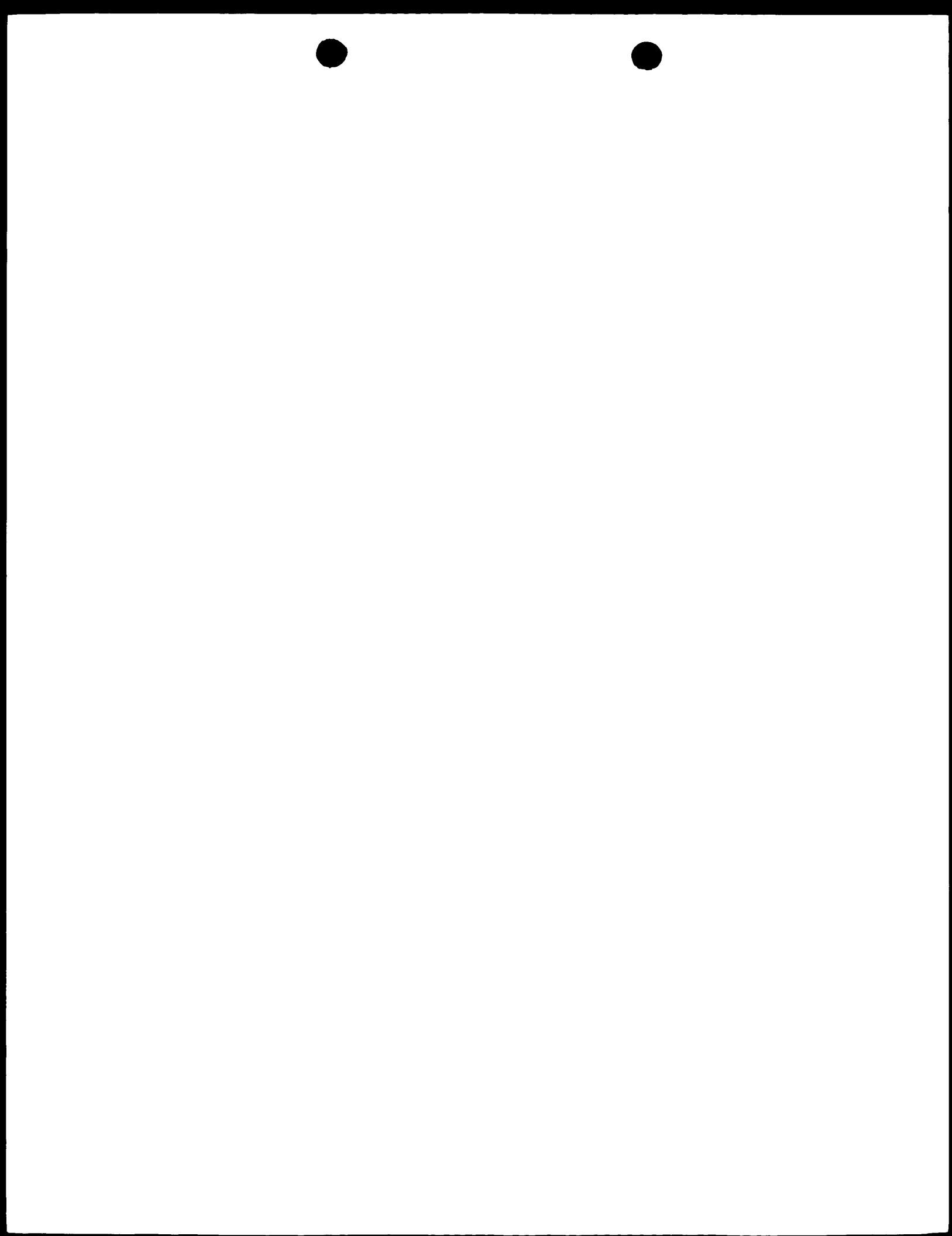
D2: US-A-5 510 118 (BOSCH H WILLIAM ET AL) 23 April  
1996 (1996-04-23)

D3: DE-A-44 40 337 (DDS DRUG DELIVERY SERVICES GES)  
15 May 1996 (1996-05-15)

D4: US-A-5 091 187 (HAYNES DUNCAN H) 25 February  
1992 (1992-02-25), mentioned in the application.

Claim 1 claims a method for the production of microparticles and nanoparticles with a particle size less than 10 µm, characterized in that a matrix material is subjected to a high-pressure homogenization process in an anhydrous medium and/or at temperatures below 90°C in a **piston-gap homogenizer**, said process leading to gentle size reduction.

For more information about the International Preliminary Examination, see the "International Preliminary Examination Guide" (IPG) available online at [www.wipo.int](http://www.wipo.int).

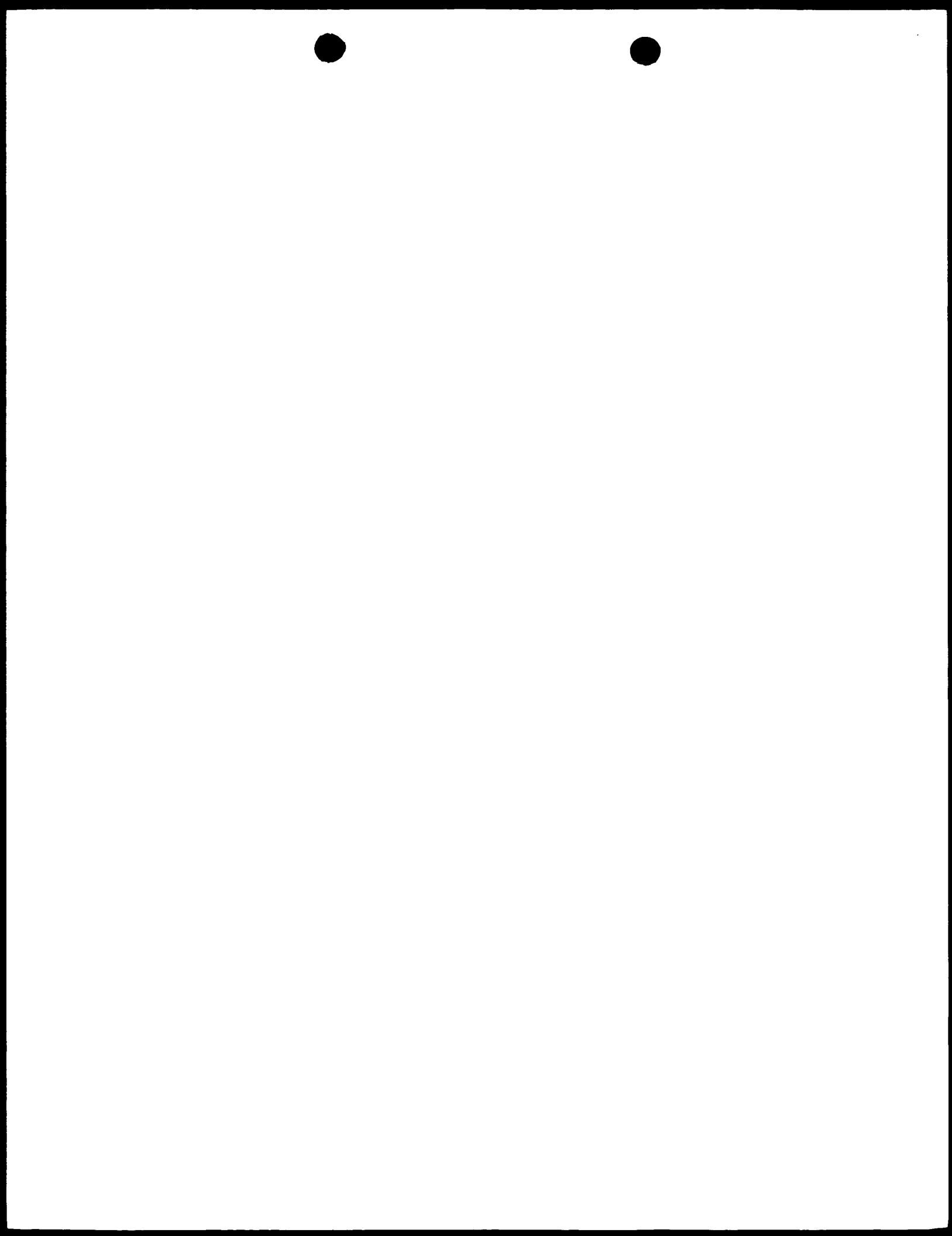


**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**International application No  
PCT/EP 00/06535

wording of Claim 1 does not make clear what quantity of water is to be used with the method, the D4 method must be considered prejudicial to novelty. The subject matter of Claims 1-2 and 27 is not therefore novel (PCT Article 33(2)).

The other dependent claims do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer back, satisfy the PCT inventive step requirements. The additional features are part of common general knowledge in the field of excipients.

The advantages the present application has over the prior art are not apparent. According to the application, the method can be carried out with water (up to 99%) or without. The temperature also varies from the minus range to 90°C. Since, according to the present wording of the claims, the method can also be carried out in an anhydrous medium **or** at temperatures below 90°C in a piston-gap homogenizer, the methods disclosed in documents D1-D3 are equivalent. Since a person skilled in the art is generally aware that the additional feature "piston-gap homogenizer" is equivalent to the homogenizers known from documents D1-D3 (D1: column 7, lines 15-20; D2: column 6, line 56 to column 7, line 36; D3: page 3, lines 65-68) and is interchangeable with these if necessary, this substitution does not involve an inventive step (PCT Article 33(3)).



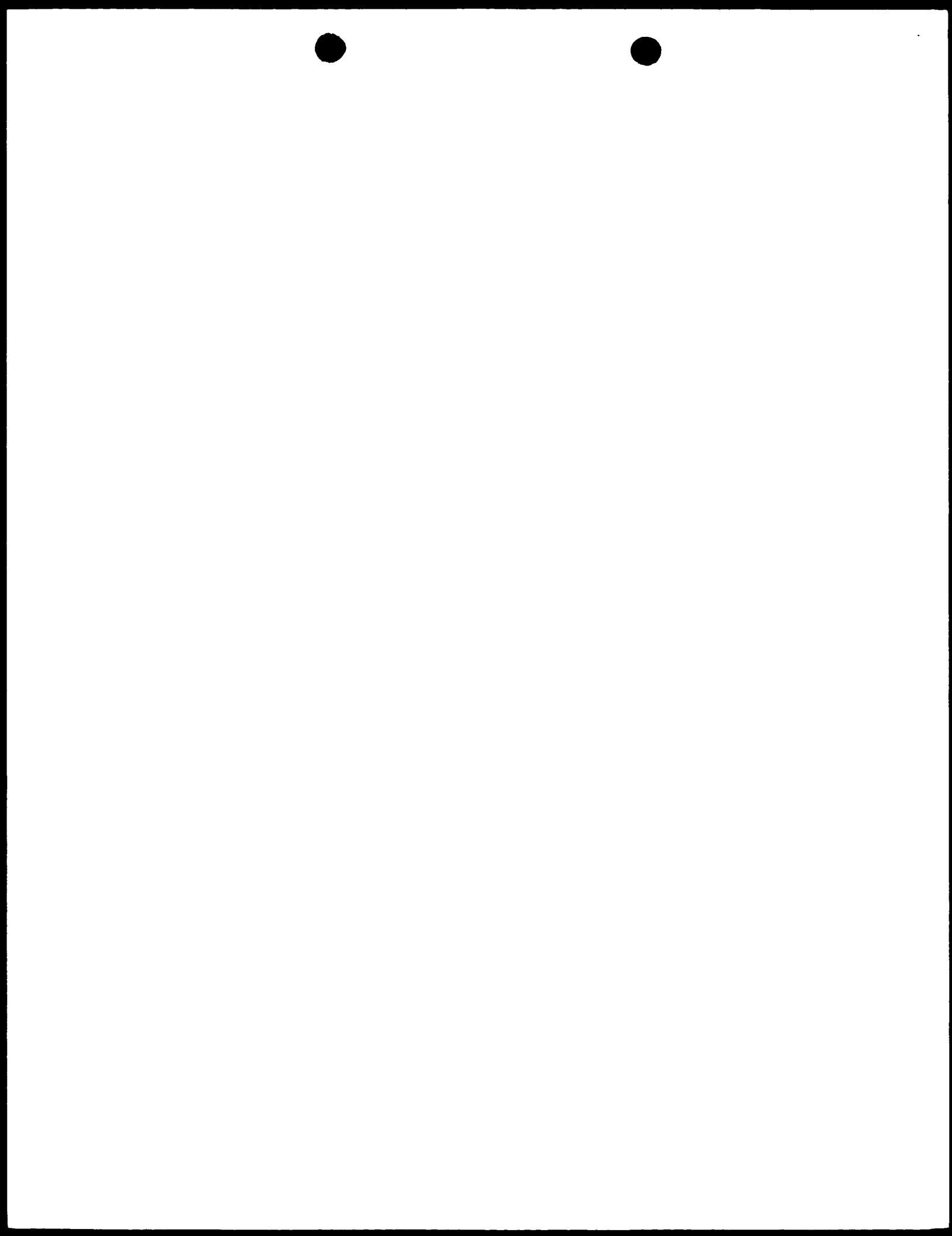
**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No  
PCT/EP/00/06535

**VII. Certain defects in the international application**

The following defects in the form or contents of the international application have been noted

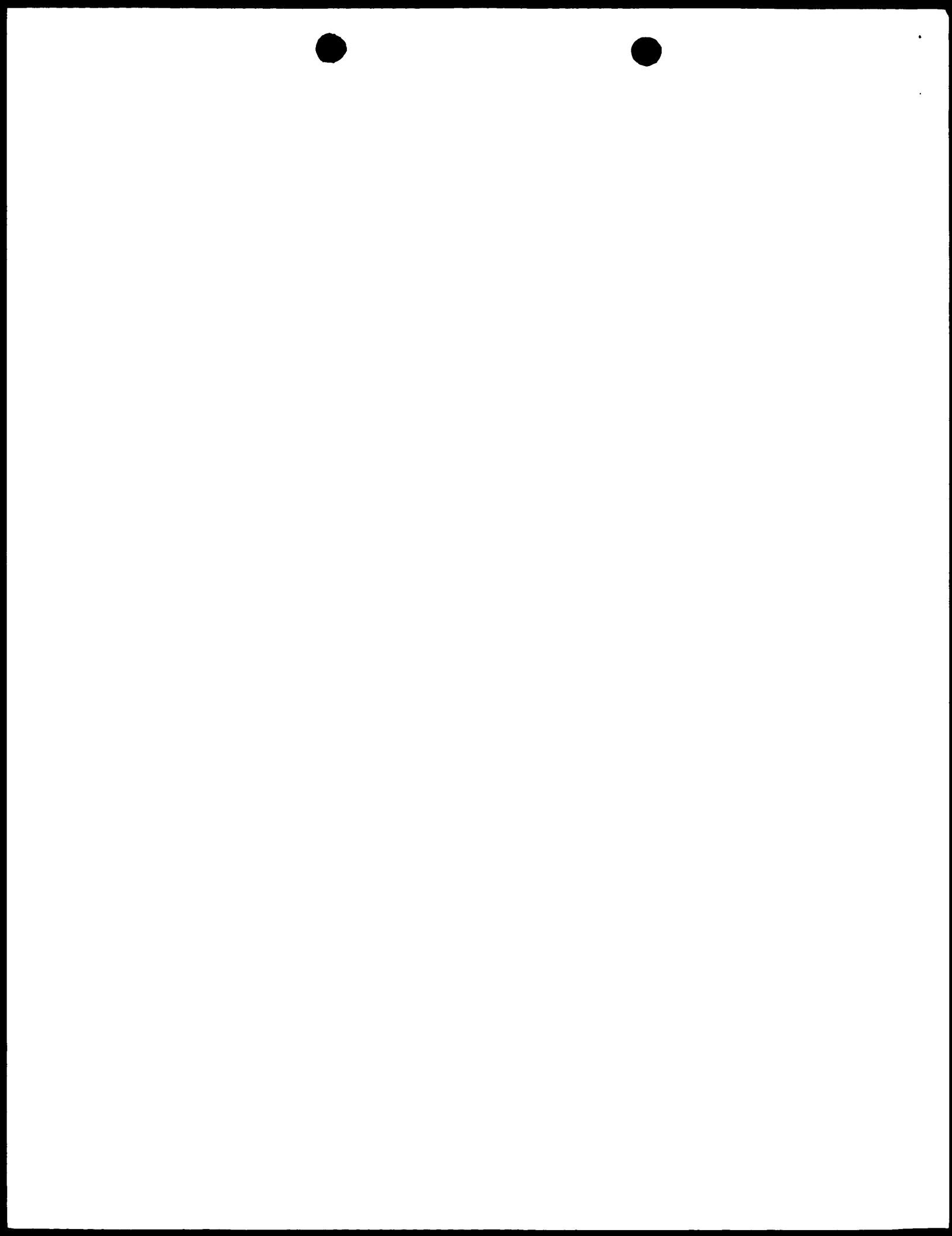
Contrary to PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not cite documents D1-D3 or indicate the relevant prior art disclosed therein.



**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**International application No  
PCT/EP 00/06535**VIII. Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The relative phrases "water-reduced", "small or minimized proportion...or a proportion...that is desirable in terms of the product" and "a proportion of water" have no generally accepted meaning and leave the reader in doubt as to the meaning of the technical features in question. The subject matter of these claims is not therefore clearly defined (PCT Article 6).



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>P 53860</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 00/ 06535</b>	Internationales Anmelde datum (Tag Monat Jahr) <b>10/07/2000</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag Monat Jahr) <b>13/07/1999</b>
Anmelder  <b>PHARMASOL GMBH</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

- Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b) durchgeführt worden.
- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das
- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2.  Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld II).

3.  Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

- wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Zusammenfassung

•  Abtrennung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu vereinbaren (Art. 18, § 1)

wie vom Anmelder vorgeschlagen

keine Abtrennung



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

CT/EP 00/06535

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
 IPK 7 A61K9/14 A61K9/51

~~RECHERCHE ERFAHRUNGSBERICHT~~

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 778 083 A (FREUNT IND CO LTD) 11. Juni 1997 (1997-06-11)  Spalte 6, Zeile 12 - Spalte 7, Zeile 33 Beispiele 1,2 Ansprüche 1-3 ---	1,2, 10-13, 15-19, 28,30
X	US 5 510 118 A (BOSCH H WILLIAM ET AL) 23. April 1996 (1996-04-23)  Spalte 3, Zeile 65 - Spalte 4, Zeile 15 Spalte 4, Zeile 61 - Zeile 66 Spalte 7, Zeile 39 - Spalte 8, Zeile 3 Tabelle 1 Ansprüche 1,2,7-9 ---	1,2, 10-13, 15-22, 28,30
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung

"1" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und

2. Januar 2001

DR. SC. ZH.

Name und Funktion des Rechercheurs: Name und Funktion des Rechercheurs:  
 Name und Funktion des Rechercheurs: Name und Funktion des Rechercheurs:

Name und Funktion des Rechercheurs:

DR. SC. ZH.



## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

CT/EP 00/06535

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 44 40 337 A (DDS DRUG DELIVERY SERVICES GES) 15. Mai 1996 (1996-05-15)	1-3,10, 11,13, 15-21, 27,28,30
	Seite 7, Zeile 26 -Seite 8, Zeile 17 Beispiele 1,4,5,14-16 Ansprüche ---	
X	US 5 091 187 A (HAYNES DUNCAN H) 25. Februar 1992 (1992-02-25) in der Anmeldung erwähnt	1,2,10, 15-20, 23,25, 28,30
	Spalte 11, Zeile 47 -Spalte 12, Zeile 6 Beispiele 1,6,8 Anspruch 1 ---	
P,X	WO 00 25772 A (HOFFMANN LA ROCHE) 11. Mai 2000 (2000-05-11)	1,2,10, 11,13, 15-19, 22,23, 28,30
	Seite 1, Zeile 17 -Seite 2, Zeile 23 Seite 3, Zeile 24 -Seite 4, Zeile 16 Beispiele 1-4; Tabelle 3 Ansprüche 1,14,17-20,23,24,26,27 ---	
P,X	WO 99 61001 A (RTP PHARMA INC) 2. Dezember 1999 (1999-12-02)	1,2,15, 19,20, 22,23, 28,30
	Beispiel 1 -----	



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

CT/EP 00/06535

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 A61K9/14 A61K9/51

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 778 083 A (FREUNT IND CO LTD) 11. Juni 1997 (1997-06-11)  Spalte 6, Zeile 12 -Spalte 7, Zeile 33 Beispiele 1,2 Ansprüche 1-3  ---  X US 5 510 118 A (BOSCH H WILLIAM ET AL) 23. April 1996 (1996-04-23)  Spalte 3, Zeile 65 -Spalte 4, Zeile 15 Spalte 4, Zeile 61 - Zeile 66 Spalte 7, Zeile 39 -Spalte 8, Zeile 3 Tabelle 1 Ansprüche 1,2,7-9  ---	1,2, 10-13, 15-19,28
X	-/-	1,2, 10-13, 15-22,28



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\*besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prinzipanspruch zweiteilhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Rahmen hierbei genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist wie ausgedeutet

\*1\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prinzipalsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*2\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*3\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen

15. Dezember 2000

22/12/2000



## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

CT/EP 00/06535

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile:	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 44 40 337 A (DDS DRUG DELIVERY SERVICES GES) 15. Mai 1996 (1996-05-15)  Seite 7, Zeile 26 -Seite 8, Zeile 17 Beispiele 1,4,5,14-16 Ansprüche ---	1-3,10, 11,13, 15-21, 27,28
X	US 5 091 187 A (HAYNES DUNCAN H) 25. Februar 1992 (1992-02-25) in der Anmeldung erwähnt Spalte 11, Zeile 47 -Spalte 12, Zeile 6 Beispiele 1,6,8 Anspruch 1 ---	1,2,10, 15-20, 23,25,28
P,X	WO 00 25772 A (HOFFMANN LA ROCHE) 11. Mai 2000 (2000-05-11)  Seite 1, Zeile 17 -Seite 2, Zeile 23 Seite 3, Zeile 24 -Seite 4, Zeile 16 Beispiele 1-4; Tabelle 3 Ansprüche 1,14,17-20,23,24,26,27 ---	1,2,10, 11,13, 15-19, 22,23,28
P,X	WO 99 61001 A (RTP PHARMA INC) 2. Dezember 1999 (1999-12-02)  Beispiel 1 -----	1,2,15, 19,20, 22,23,28



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No

PCT/EP 00/06535

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0778083	A	11-06-1997		JP 9155183 A US 5882680 A	17-06-1997 16-03-1999
US 5510118	A	23-04-1996		AU 4867396 A WO 9625152 A	04-09-1996 22-08-1996
DE 4440337	A	15-05-1996		AU 714978 B AU 3982795 A CA 2205046 A CN 1172428 A CZ 9701426 A DE 19581305 D WO 9614830 A EP 0790821 A FI 971986 A HU 77526 A JP 10508614 T NO 972142 A PL 320085 A SK 58497 A US 5858410 A	13-01-2000 06-06-1996 23-05-1996 04-02-1998 15-10-1997 05-11-1998 23-05-1996 27-08-1997 08-07-1997 28-05-1998 25-08-1998 26-06-1997 15-09-1997 05-11-1997 12-01-1999
US 5091187	A	25-02-1992		US 5091188 A AT 181234 T AU 7852891 A CA 2078990 A DE 69131349 D DE 69131349 T DK 533690 T EP 0533690 A ES 2134776 T GR 3030825 T IN 173056 A KR 159114 B MX 25532 A RU 2100030 C WO 9116068 A US RE35338 E US 5246707 A ZA 9103122 A	25-02-1992 15-07-1999 11-11-1991 27-10-1991 22-07-1999 18-11-1999 22-11-1999 31-03-1993 16-10-1999 30-11-1999 05-02-1994 01-12-1998 01-10-1993 27-12-1997 31-10-1991 24-09-1996 21-09-1993 29-04-1992
WO 0025772	A	11-05-2000		AU 1044400 A	22-05-2000
WO 9961001	A	02-12-1999		AU 4217599 A	13-12-1999



(12) NACH DEM VERTRÄG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

GEÄNDERTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
18. Januar 2001 (18.01.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/03670 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation: **A61K 9/14, 9/51**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **PHARMASOL GMBH [DE/DE]**, Blohmstrasse 66a, D-12307 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/06535

(22) Internationales Anmeldedatum:  
10. Juli 2000 (10.07.2000)

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MÜLLER, Rainer, Helmut [DE/DE]**; Stubenrauchstrasse 66, D-12161 Berlin (DE). **KRAUSE, Karsten [DE/DE]**; Wiesenstrasse 10, D-13357 Berlin (DE). **MÄDER, Karsten [DE/DE]**; Florapromenade 27, D-13187 Berlin (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

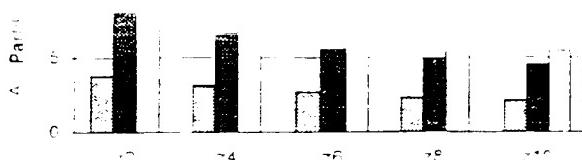
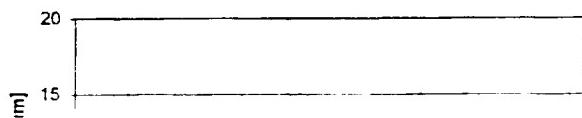
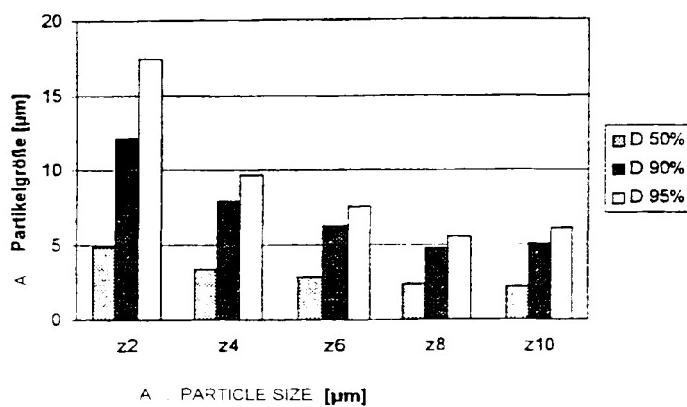
(30) Angaben zur Priorität:  
199 32 157.4 13. Juli 1999 (13.07.1999) DE

(74) Anwälte: **SUCHANTKE, Jürgen Vexküll & Stolberg usw.**; Beselerstrasse 4, D-22607 Hamburg (DE).

/Fortsetzung auf der nächsten Seite/

(54) Title: METHOD FOR CONTROLLED PRODUCTION OF ULTRAFINE MICROPARTICLES AND NANOPARTICLES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR SCHONENDEN HERSTELLUNG VON HOCHFEINEN MIKROPARTIKELN UND NANOPARTIKELN



(57) Abstract: The invention concerns ultrafine microparticles and nanoparticles, and a method for controlled production thereof in the absence of or with minimum water, in the absence of plasticizers or under reduced temperature constraint. The method is characterised in that it consists in subjecting a matrix material to a high pressure homogenising process in an anhydrous or dry or low temperature medium, preferably at room temperature (20°C) and in particular below the freezing point of water. Said process brings about controlled fine grinding and reduces to a minimum the damaging influence of the chemical stability of the homogenised material.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft hochfeine Mikropartikel und Nanopartikel und ein Verfahren zu ihrer schonenden Herstellung unter Ausschluss von Wasser bzw. Minimierung von Wasser und/oder Ausschluss von Weichmachern und/oder reduzierter Temperaturbelastung, bei dem ein Matrixmaterial in einem wasserfreien

Homogenisierungsprozess unterworfen wird, der zu einer schonenden Partikelzerkleinerung führt unter Minimierung der Beeinträchtigung der chemischen Stabilität des homogenisierten Materials.

A1

WO 01/03670



(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— Mit internationalem Recherchenbericht

(88) **Veröffentlichungsdatum des geänderten internationalen Recherchenberichts:** 19. April 2001

**(15) Informationen zur Berichtigung:**

siehe PCT Gazette Nr. 16/2001 vom 19. April 2001, Section II

**Frühere Berichtigung:**

siehe PCT Gazette Nr. 09/2001 vom 1. März 2001, Section II

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

al Application No

/EP 00/06535

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K9/14 A61K9/51

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 778 083 A (FREUNT IND CO LTD) 11 June 1997 (1997-06-11)  column 6, line 12 -column 7, line 33 examples 1,2 claims 1-3 ---- US 5 510 118 A (BOSCH H WILLIAM ET AL) 23 April 1996 (1996-04-23)  column 3, line 65 -column 4, line 15 column 4, line 61 - line 66 column 7, line 39 -column 8, line 3 table 1 claims 1,2,7-9 ---- -/-	1,2, 10-13, 15-19,28,30  1,2, 10-13, 15-22,28,30
X		

 Further documents are listed in the continuation of box C Patent family members are listed in annex

\* Special categories of cited documents

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*R\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such docu-

2 January 2001 (02.01.01)

4 January 2001 (04.10.01)

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office  
Postfach 80 40  
D-8032 Munich 80  
Germany

Authorized officer

J. Schmid

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

.al Application No

PCT/EP 00/06535

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 44 40 337 A (DDS DRUG DELIVERY SERVICES GES) 15 May 1996 (1996-05-15)  page 7, line 26 -page 8, line 17 examples 1,4,5,14-16 claims ---	1-3,10, 11,13, 15-21, 27,28,30
X	US 5 091 187 A (HAYNES DUNCAN H) 25 February 1992 (1992-02-25) cited in the application column 11, line 47 -column 12, line 6 examples 1,6,8 claim 1 ---	1,2,10, 15-20, 23,25,28,30
P,X	WO 00 25772 A (HOFFMANN LA ROCHE) 11 May 2000 (2000-05-11)  page 1, line 17 -page 2, line 23 page 3, line 24 -page 4, line 16 examples 1-4; table 3 claims 1,14,17-20,23,24,26,27 --- example 1 -----	1,2,10, 11,13, 15-19, 22,23,28,30
P,X	WO 99 61001 A (RTP PHARMA INC) 2 December 1999 (1999-12-02)  example 1 -----	1,2,15, 19,20, 22,23,28,30

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Application No.

PCT/EP 00/06535

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0778083	A	11-06-1997		JP 9155183 A US 5882680 A	17-06-1997 16-03-1999
US 5510118	A	23-04-1996		AU 4867396 A WO 9625152 A	04-09-1996 22-08-1996
DE 4440337	A	15-05-1996		AU 714978 B AU 3982795 A CA 2205046 A CN 1172428 A CZ 9701426 A DE 19581305 D WO 9614830 A EP 0790821 A FI 971986 A HU 77526 A JP 10508614 T NO 972142 A PL 320085 A SK 58497 A US 5858410 A	13-01-2000 06-06-1996 23-05-1996 04-02-1998 15-10-1997 05-11-1998 23-05-1996 27-08-1997 08-07-1997 28-05-1998 25-08-1998 26-06-1997 15-09-1997 05-11-1997 12-01-1999
US 5091187	A	25-02-1992		US 5091188 A AT 181234 T AU 7852891 A CA 2078990 A DE 69131349 D DE 69131349 T DK 533690 T EP 0533690 A ES 2134776 T GR 3030825 T IN 173056 A KR 159114 B MX 25532 A RU 2100030 C WO 9116068 A US RE35338 E US 5246707 A ZA 9103122 A	25-02-1992 15-07-1999 11-11-1991 27-10-1991 22-07-1999 18-11-1999 22-11-1999 31-03-1993 16-10-1999 30-11-1999 05-02-1994 01-12-1998 01-10-1993 27-12-1997 31-10-1991 24-09-1996 21-09-1993 29-04-1992
WO 0025772	A	11-05-2000		AU 1044400 A	22-05-2000
WO 9961001	A	02-12-1999		AU 4217599 A	13-12-1999



**REVIDIERTE  
FASSUNG****INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

als Aktenzeichen

PCT/EP 00/06535

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 A61K9/14 A61K9/51

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 778 083 A (FREUNT IND CO LTD) 11. Juni 1997 (1997-06-11)  Spalte 6, Zeile 12 - Spalte 7, Zeile 33 Beispiele 1,2 Ansprüche 1-3 ---	1,2, 10-13, 15-19, 28,30
X	US 5 510 118 A (BOSCH H WILLIAM ET AL) 23. April 1996 (1996-04-23)  Spalte 3, Zeile 65 - Spalte 4, Zeile 15 Spalte 4, Zeile 61 - Zeile 66 Spalte 7, Zeile 39 - Spalte 8, Zeile 3 Tabelle 1 Ansprüche 1,2,7-9 ---	1,2, 10-13, 15-22, 28,30

 Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- " Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifehaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgetüft)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kolliidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und

2. Januar 2001

U 4 U 1 2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde:  
Europäischer Patentamt, P.O. Box 80 40 300, D-8030 München, Germany

Bevollmächtigter Belehnster:

**INTERNATIONALER PCT-SUCHENBERICHT**

Int. als Aktenzeichen  
PCT/EP 00/06535

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 44 40 337 A (DDS DRUG DELIVERY SERVICES GES) 15. Mai 1996 (1996-05-15)	1-3,10, 11,13, 15-21, 27,28,30
	Seite 7, Zeile 26 -Seite 8, Zeile 17 Beispiele 1,4,5,14-16 Ansprüche	---
X	US 5 091 187 A (HAYNES DUNCAN H) 25. Februar 1992 (1992-02-25) in der Anmeldung erwähnt	1,2,10, 15-20, 23,25, 28,30
	Spalte 11, Zeile 47 -Spalte 12, Zeile 6 Beispiele 1,6,8 Anspruch 1	---
P,X	WO 00 25772 A (HOFFMANN LA ROCHE) 11. Mai 2000 (2000-05-11)	1,2,10, 11,13, 15-19, 22,23, 28,30
	Seite 1, Zeile 17 -Seite 2, Zeile 23 Seite 3, Zeile 24 -Seite 4, Zeile 16 Beispiele 1-4; Tabelle 3 Ansprüche 1,14,17-20,23,24,26,27	---
P,X	WO 99 61001 A (RTP PHARMA INC) 2. Dezember 1999 (1999-12-02)	1,2,15, 19,20, 22,23, 28,30
	Beispiel 1	-----

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

<b>Art:</b>	<b>Ies Aktenzeichen</b>
	<b>PCT/EP 00/06535</b>

im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0778083	A	11-06-1997		JP 9155183 A		17-06-1997
				US 5882680 A		16-03-1999
US 5510118	A	23-04-1996		AU 4867396 A		04-09-1996
				WO 9625152 A		22-08-1996
DE 4440337	A	15-05-1996		AU 714978 B		13-01-2000
				AU 3982795 A		06-06-1996
				CA 2205046 A		23-05-1996
				CN 1172428 A		04-02-1998
				CZ 9701426 A		15-10-1997
				DE 19581305 D		05-11-1998
				WO 9614830 A		23-05-1996
				EP 0790821 A		27-08-1997
				FI 971986 A		08-07-1997
				HU 77526 A		28-05-1998
				JP 10508614 T		25-08-1998
				NO 972142 A		26-06-1997
				PL 320085 A		15-09-1997
				SK 58497 A		05-11-1997
				US 5858410 A		12-01-1999
US 5091187	A	25-02-1992		US 5091188 A		25-02-1992
				AT 181234 T		15-07-1999
				AU 7852891 A		11-11-1991
				CA 2078990 A		27-10-1991
				DE 69131349 D		22-07-1999
				DE 69131349 T		18-11-1999
				DK 533690 T		22-11-1999
				EP 0533690 A		31-03-1993
				ES 2134776 T		16-10-1999
				GR 3030825 T		30-11-1999
				IN 173056 A		05-02-1994
				KR 159114 B		01-12-1998
				MX 25532 A		01-10-1993
				RU 2100030 C		27-12-1997
				WO 9116068 A		31-10-1991
				US RE35338 E		24-09-1996
				US 5246707 A		21-09-1993
				ZA 9103122 A		29-04-1992
WO 0025772	A	11-05-2000		AU 1044400 A		22-05-2000
WO 9961001	A	02-12-1999		AU 4217599 A		13-12-1999



(12) NACH DEM VERTRÄG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
18. Januar 2001 (18.01.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/03670 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 9/14, 9/51

(72) Erfinder; und

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/06535

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÜLLER, Rainer,  
Helmut [DE/DE]; Stubenrauchstrasse 66, D-12161 Berlin  
(DE). KRAUSE, Karsten [DE/DE]; Wiesenstrasse 10,  
D-13357 Berlin (DE). MÄDER, Karsten [DE/DE];  
Florapromenade 27, D-13187 Berlin (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
10. Juli 2000 (10.07.2000)

(74) Anwälte: SUCHANTKE, Jürgen Vexküll & Stolberg  
usw.; Beselerstrasse 4, D-22607 Hamburg (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

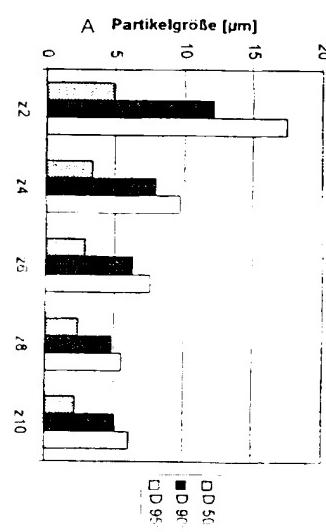
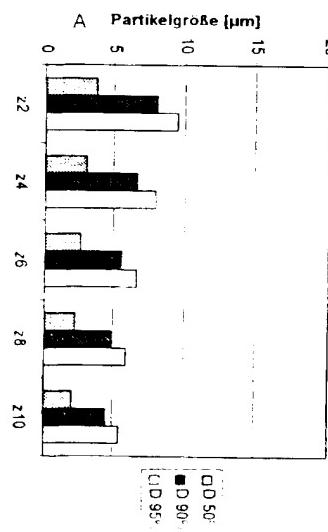
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): PHARMASOL GMBH [DE/DE]; Blohmstrasse 66a,  
D-12307 Berlin (DE).

(30) Angaben zur Priorität:  
199.32 157.4 13. Juli 1999 (13.07.1999) DE

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR CONTROLLED PRODUCTION OF ULTRAFINE MICROPARTICLES AND NANOPARTICLES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR SCHONENDEN HERSTELLUNG VON HOCHFEINEN MIKROPARTIKELN UND NANOPARTIKELN



A1

WO 01/03670 A1

(75) Vorsicht: The present invention relates to a method of preparing fine particles, in particular microparticles and nanoparticles, in the absence of, or with minimum water, in the absence of particulates or under reduced temperature constraint. The method is characterised in that it consists in subjecting a matrix material to a high pressure homogenising process in an anhydrous or dry or low temperature medium, preferably at room temperature (20°C) and in particular below the freezing point of water. Said process brings about controlled fine grinding and reduces to a minimum the damaging influence of the chemical stability of the homogenising medium.



(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

– Mit internationalem Recherchenbericht

– Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations"), am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

---

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft hochfeine Mikropartikel und Nanopartikel und ein Verfahren zu ihrer schonenden Herstellung unter Ausschluss von Wasser bzw. Minimierung von Wasser und/oder Ausschluss von Weichmachern und/oder reduzierter Temperaturbelastung, bei dem ein Matrixmaterial in einem wasserfreien oder wasserarmen Medium und/oder bei niedrigen Temperaturen, vorzugsweise Raumtemperatur (20 °C) und insbesondere unterhalb des Gefrierpunktes von Wasser, einem Hochdruckhomogenisationsprozess unterworfen wird, der zu einer schonenden Partikelzerkleinerung führt unter Minimierung der Beeinträchtigung der chemischen Stabilität des homogenisierten Materials.

Verfahren zur schonenden Herstellung von hochfeinen  
Mikropartikeln und Nanopartikeln

Die Erfindung betrifft hochfeine Mikropartikel und Nanopartikel und ein Verfahren zu ihrer schonenden Herstellung unter Ausschluß von Wasser bzw. Minimierung von Wasser und/oder Ausschluß von Weichmachern und/oder reduzierter Temperaturbelastung.

Hintergrund der Erfindung

Entsprechend ihrer Zusammensetzung lassen sich Mikro- und Nanopartikel in drei große Gruppen einteilen, und zwar Partikel aus:

- I. reinem Arzneistoff,
- II. reinem Matrixmaterial (z.B. Polymere, natürliche Makromoleküle, Lipide),
- III. Wirkstoff-beladenem Matrixmaterial.

Partikelgrößen oberhalb von 10 µm sind leicht durch konventionelle

Techniken herstellbar, während Teilchen zwischen 10-20 µm und insbesondere Nanopartikel kleiner 10 µm, insbesondere im Bereich von wenigen 100 nm, herzustellen.

- 2 -

Luftstrahlmahlung gibt Partikelverteilungen bis zu 25 µm (Peters, K., Nanosuspensions for the i.v. administration of poorly soluble drugs – stability during sterilization and long-term storage, 22<sup>nd</sup> Int.Symp.CRS, 1995, 2212); zusätzlich kann die Thermobelastung und die Exposition mit Sauerstoff die chemische Stabilität empfindlicher Wirkstoffe beeinträchtigen.

Naßmahlverfahren (List, P.H., Arzneiformenlehre, 3.Auflage, 1982, WVG, Stuttgart) in Wasser reduzieren bei entsprechender Kühlung zwar die Temperaturbelastung, sind jedoch für hydrolyseempfindliche Wirkstoffe ungeeignet.

Ein alternativer Herstellungsprozeß ist die Ausfällung der Partikel, z.B. zur Herstellung von Arzneistoffnanopartikeln (sog. Hydrosole) (Sucker, H., Hydrosole – eine Alternative für die parenterale Anwendung von schwer wasserlöslichen Wirkstoffen, in: Müller, R.H., Hildebrand, G.E., (Hrsg.), Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen, 2.Auflage, 1998, WVG, Stuttgart). Nachteilig hierbei ist, daß in der Regel organische Lösungsmittel eingesetzt werden müssen (Restgehalt im Produkt). Zusätzlich ist problematisch, daß der Arzneistoff zumindest in einem Lösungsmittel löslich sein muß. Gleichzeitig muß dieses Lösungsmittel noch mit einem Nicht-Lösungsmittel mischbar sein, um die Partikel durch Zugabe des Lösungsmittels zum Nicht-Lösungsmittel nach Ostwald-Mier feindispers auszufällen. Die entstehenden Partikel müssen dann noch durch geschickte Wahl der stabilisierenden Tensidmischung am Partikelwachstum während des Ausfällprozesses gehindert und für die Langzeitlagerung stabilisiert werden.

Andere Verfahren zur Herstellung von Mikro- und Nanopartikeln sind z.B. die Sprühtrocknung (Wagenaar, B.W., Müller, B.W., Piroxicam release from spray-dried biodegradable microspheres, Biomaterials 1994, 15, 49-53), solvent evaporation-Methode (Nihant, N., et al, Polylactide Microparticles Prepared by Double Emulsion/Evaporation Technique. I. Effect of Primary Emulsion

Stability, Pharm. Res., 1994, 11, 1479-1484), solvent deposition und die Phasenseparation (Speiser, P.P., Nanopartikel, in: Müller, R.H., Hildebrand, G.E., (Hrsg.), Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen, 2. Auflage, 1998, WVG, Stuttgart, 339-357). Alle beinhalten jedoch in der Regel organische Lösungsmittel, zusätzlich ist der Kontakt mit Wasser unvermeidlich (Fahr, A., Kissel, T., Mikropartikel und Implantate: Arzneiformen zur parenteralen Applikation, in: Müller, R.H., Hildebrand, G.E., (Hrsg.), Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen, 2. Auflage, 1998, WVG, Stuttgart, 243-259).

Als alternatives Verfahren zur Herstellung von Mikro- und Nanopartikeln über Partikelzerkleinerung unter Vermeidung organischer, toxikologisch bedenklicher Lösungsmittel wurde dann die Hochdruckhomogenisation eingesetzt. Das zu zerkleinernde Polymer (Müller, B.W., Verfahren zur Herstellung von Pseudolatices und Mikro- oder Nanopartikeln und diese enthaltenden pharmazeutischen Präparaten, EP 0 605 933 B1, 1998) oder der Arzneistoff (Liversidge, G.G. Surface modified drug nanoparticles, USA-A-5 145 684, 1991; Haynes, D.H., Phospholipid-coated microcrystals: injectable formulations of water-insoluble drugs, US-A-5 091 187, 1992; Westesen, K., Solid lipid particles, particles of bioactive agents and methods for the manufacture and use thereof, International Patent Application WO 94/20072, 1994) wird in Wasser aufgeschwemmt und dann die Suspension durch den Hochdruckhomogenisator gegeben. Nachteilig ist hier, daß bei allen Verfahren die zu zerkleinernden Partikel Wasser ausgesetzt sind. Insbesondere ist beschrieben, daß bei Polymeren noch die Temperatur zu erhöhen ist und gegebenenfalls ein toxikologisch unerwünschter Weichmacher zugesetzt worden war.

(Arzneistoffe und deren Zubereitung, Methoden zur Herstellung pharmazeutischen Präparaten, EP 0 605 933 B1, 1998). Auch werden Arzneistoffe aufgeschmolzen (Westesen, K., Solid lipid particles, partikulare Formulationsarten und Methoden zur Her-

. 4 .

manufacture and use thereof, International Patent Application WO 94/20072, 1994), die neben der chemischen Stabilitätsbeeinträchtigung dann auch noch dazu neigen, nach der Homogenisation nicht wieder zu kristallisieren (Siekmann, B., Westesen, K., Preparation and physicochemical characterization of aqueous dispersions of coenzyme Q10 nanoparticles, Pharm. Res., 1995, 12, 201-208).

Somit besteht generell der Bedarf, für ein schonenderes Zerkleinerungsverfahren je nach Eigenschaften des zu homogenisierenden Materials:

- den Kontakt mit Wasser zu minimieren bzw. auszuschließen
- die Verwendung toxikologisch unerwünschter organischer Lösungsmittel wie Dichlormethan auszuschließen
- die Temperaturbelastung zu minimieren bzw. zu vermeiden
- den Zusatz von toxikologisch unerwünschten Additiven wie Weichmachern zu umgehen
- die Exposition mit Sauerstoff zu minimieren bzw. auszuschließen
- Aufschmelzen zu vermeiden und die zu prozessierenden Substanzen im festen Zustand zu behalten.

Die vorliegende Erfindung realisiert ein schonendes Zerkleinerungsverfahren durch Homogenisation, wobei je nach Eigenschaften der zu verarbeitenden Substanz ein oder mehrere dieser Parameter oder alle gleichzeitig erfüllt werden. Falls ein Parameter nicht unbedingt umgesetzt werden muß (z.B. Ausschluß von Sauerstoff ist nicht notwendig), so wird darauf aus Kostengründen verzichtet, um den Prozeß so kostengünstig wie möglich zu gestalten.

Das Zerkleinerungsprinzip der Hochdruckhomogenisation ist die Kavitation (Müller, R.H., Böhm, B.H.L., Grau, M.J., Nanosuspensions - Formulierungen für schwerlösliche Arzneistoffe mit geringer Bioverfügbarkeit: I. Herstellung und Eigenschaften, Pharm. Ind., 1999, 74-78). Wasser siedet, wenn der auf ihm

.5.

lastende statische Druck (z.B. Luftdruck) gleich oder kleiner als der Dampfdruck wird. Im Hochdruckhomogenisator strömt Flüssigkeit mit sehr hoher Geschwindigkeit, so daß der statische Druck unterhalb des Dampfdruckes von Wasser sinkt, dieses in den gasförmigen Zustand übergeht und Gasblasen bildet. Beim Kollabieren der Dampfblasen (z.B. beim Austritt aus dem Homogenisationsspalt) kommt es durch diese Implosion zu starken Schockwellen, die zur Partikelzerkleinerung führen. Die Zerkleinerung von Substanzen durch Hochdruckhomogenisation erfolgte daher bisher in Wasser und nicht in Flüssigkeiten mit einem geringeren Dampfdruck. Es wird sogar die Hochdruckhomogenisation bei erhöhter Temperatur (deutlich oberhalb Raumtemperatur, z.B. bei 60-90C) empfohlen, da dann die Differenz zwischen statischem Druck (z.B. im Homogenisationsspalt) und Dampfdruck des Wassers leichter überwunden werden kann. Insbesondere wurde Homogenisation bei tieferen Temperaturen nicht durchgeführt, da dann aufgrund des bei niederen Temperaturen kleineren Dampfdruckes des Wassers die Differenz zwischen statischem Druck und Dampfdruck zunimmt und keine Kavitation auftritt. Insbesondere beim Zerkleinern von Polymeren wird sogar Temperaturerhöhung als nicht ausreichend für eine effektive Zerkleinerung beschrieben, es müssen Weichmacher den Polymeren zugesetzt werden (Müller, B.W., Verfahren zur Herstellung von Pseudolatices und Mikro- oder Nanopartikeln und diese enthaltenden pharmazeutischen Präparaten, EP 0 605 933 B1, 1998).

Im Gegensatz zur Verwendung von Wasser werden in der Erfindung nichtwässrige Flüssigkeiten, insbesondere auch mit niedrigerem Dampfdruck (flüssige Polyethylenglykole, wasserfreies Glycerin), im Homogenisationsverfahren eingesetzt. Überraschenderweise zeigte sich, daß auch damit hochfeine Mikronpartikel und Nano-

partikel erzeugt werden können. Es gab nur vernachlässigbare Unterschiede (Beispiel 3). Homogenisation in wasserfreien Medien wurde für reine Wirkstoffe (z.B. Arzneistoffe, kosmetische Wirkstoffe und dergleichen) angewendet.

- 11 -  
natürliche Makromoleküle sowie für Wirkstoff-beladene Polymere durchgeführt.

In Abhängigkeit vom Grad der Hydrolyseempfindlichkeit von Wirkstoffen können geringe Anteile von Wasser im Dispersionsmedium toleriert werden. So wurden dem Dispersionsmedium Anteile von Wasser zugesetzt, um dadurch die Einheitlichkeit der Partikeldispersion zu verbessern (Beispiel 7). Der mittlere Durchmesser der Partikeldispersion zeigt kaum Veränderung im Vergleich zu wasserfreiem Dispersionsmedium (Beispiel 6). Es sinkt jedoch leicht der Durchmesser 95%, der ein Maß für die Anwesenheit weniger größerer Partikel neben der Hauptpopulation der Teilchen ist (Beispiel 13). Unabhängig davon sind gewisse Wasseranteile oft in der Weiterverarbeitung der Partikeldispersion erwünscht (z.B. in PEG 400 bei Abfüllung in Weichgelatinekapseln sollte das PEG einen gewissen Feuchtmacheranteil enthalten, damit der Gelatine-Kapselwand selbst kein Wasser entzogen wird und dadurch die Kapsel spröde wird). Voraussetzung hierfür ist jedoch zumindest eine geringe Löslichkeit von Wasser im Dispersionsmedium bzw. Mischbarkeit. Zugesetzte Wasseranteile waren z.B. 1%, 5% und 10% (z.B. Beispiel 7). Überraschenderweise hatten diese Wasseranteile - entgegen den theoretischen Überlegungen - keinen die Zerkleinerung erhöhenden Einfluß (wenig Änderung im Durchmesser 5%).

Es wurden auch höhere Wasseranteile eingesetzt (maximal eingesetzte Wassermengen waren 80% bzw. 99%), wobei sich die Partikelgröße im Vergleich zum wasserfreien Medium unwesentlich bzw. nicht verkleinerte (z.B. Beispiele 7 und 8). Für die meisten Produkte sind derartige minimale Unterschiede für die Produktqualität belanglos. Für Suspensionen zur intravenösen Injektion ist es zur Vermeidung der Kapillarblockade belanglos ob der mittlere Durchmesser bei 0,6 µm oder 0,7 µm liegt, solange man zur Vermeidung von Kapillarblockade (Embolie) deutlich unterhalb der kleinsten Größe von Kapillaren von 5-6 µm bleibt. Diese Ergeb-

nisse bestätigen, daß eine äußere Wasserphase zur Erzielung eines Produktes mit ausreichender Feinheit nicht notwendig ist.

Der Anteil an Mikropartikeln mit einer Größe deutlich oberhalb des mittleren Durchmessers 50% ist eine Funktion der Anzahl der Homogenisationszyklen. Er sinkt (d.h. der D95% bzw. D90% als Maß für diesen Anteil wird kleiner) mit steigender Zahl der Zyklen (Beispiel 13). Zur Reduzierung des Anteils an Mikropartikeln - z.B. im Hinblick auf i.v. Applikation - kann generell die Zahl der Zyklen erhöht werden, so daß auch hierfür ein Wasserzusatz zum Dispersionsmedium nicht erforderlich ist.

Ein die Stabilität von Wirkstoffen noch nicht beeinträchtigender Wasserzusatz ist auch dann sinnvoll, wenn in diesem Wasser Substanzen oder Polymere gelöst werden, die im nichtwässrigen Lösungsmittel nicht oder nicht ausreichend löslich sind, aber für die Endformulierung erwünscht sind. Beispiele sind Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) als Gerüstbildner oder PEG 6000 als Formtrennmittel, wenn die Mikro- oder Nanopartikeldispersion in eine trockene Formulierung wie Tablette oder Pellet überführt werden soll. Sinnvoll sind ebenfalls Gelbildner für die nachträgliche Herstellung von Gelen, z.B. Miglyolgel (Lösung von Aerosil mit geringem Wasseranteil zur Förderung der Gelbildung im Öl über Hydroxylgruppen des Wassers).

Zur Untersuchung des Einflusses eines Weichmachers wurde vergleichbar zu Müller, B.W., Verfahren zur Herstellung von Pseudolatices und Mikro- oder Nanopartikeln und diese enthaltenen pharmazeutischen Präparaten, EP 0 605 933 B1, 1998 Ethylcellulose unter Zusatz von 1,74 % (m/m bezogen auf das Polymer) Weichmacher bei erhöhter Temperatur.

Die Partikelgrößen der Pseudolatice mit dem Weichmacher im Volumengleichen waren gering bzw. die Weichmacher-freie Dispersion zeigte sogar überraschenderweise geringere Partikelgrößen, so daß auf

toxikologisch unerwünschte Weichmacher - entgegen den Erwartungen aufgrund der Literatur - verzichtet werden kann.

Für Polymere wie Ethylcellulose (Müller, B.W., Verfahren zur Herstellung von Pseudolatices und Mikro- oder Nanopartikeln und diese enthaltenden pharmazeutischen Präparaten, EP 0 605 933 B1, 1998) soll Homogenisation bei höheren Temperaturen zu kleineren Teilchen führen. Dies basiert auf den theoretischen Überlegungen, daß die Differenz zwischen statischem Druck im Homogenisator und dem Dampfdruck des Dispersionsmediums geringer ist und man sich dem Erweichungspunkt von Polymeren annähert. Ethylcellulose wurde daher bei verschiedenen Temperaturen homogenisiert und die Teilchengrößen verglichen (Beispiel 10). Die Unterschiede waren minimal und für die Produktqualität in der Regel nicht relevant. Somit kann für diese Substanzen ohne Verlust in der produktrelevanten Qualität bzgl. Partikelgröße anstatt bei 85°C auch bei 40-60° C oder leicht oberhalb bzw. bei Raumtemperatur (20° C) gearbeitet werden.

Bei der Hochdruckhomogenisation kommt es zur Dissipation von Strömungsenergie in Wärme (Jahnke, S., Theorie der Hochdruckhomogenisation, Workshop Dispergiertechnik, 4<sup>th</sup> Expert Meeting, cdc 1999), das Produkt erwärmt sich (z.B. pro Zyklus um ca. 10-20°C beim LAB 40, APV Deutschland GmbH, Lübeck, Germany). Bei sehr temperaturempfindlichen Substanzen sollte diese Wärme nicht erst im Produktcontainer dem Produkt entzogen werden sondern vorzugsweise bereits im Homogenisationsturm während des Zerkleinerungsprozesses. Die Prozeßführung erfolgt in diesen Fällen bei abgesenkter Temperatur (Beispiel 14), d.h. unter Kühlung bei 4°C oder auch deutlich unter 0°C, z.B. bei -20° oder -50°C, was nur unter Vermeidung von Wasser als reiner äußerer Phase möglich ist. Entgegen den theoretischen Überlegungen (noch niedrigerer Dampfdruck von Wasser bei diesen tiefen Temperaturen) war die Hochdruckhomogenisation überraschenderweise ausreichend effektiv zur Herstellung von hochfeinen Partikeldispersionen. Weitere Maßnahmen sind Entgasung des Dispersionsmediums (z.B. im Vakuum

. 9 .

oder durch Erhitzen) und zusätzlich Schutzbegasung (z.B. mit Stickstoff) (Beispiel 16).

#### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Die in hochfeine Mikropartikel oder Nanopartikel zu überführende Substanz (z.B. Wirkstoffe, Polymere oder Wirkstoff-beladene Polymere) wird als Pulver unter Rühren in einem flüssigen Medium (Dispersionsmedium) zur Herstellung einer Prä-Suspension dispergiert. Dispergierung kann mit Rührern unterschiedlicher Bauart erfolgen, z.B. Propellerrührer, Rotor-Stator-Rührer (Ultra-Turrax), Zahnscheiben. Alternativ kann die gepulverte Substanz auch angerieben werden, z.B. in einer Mörsermühle. Der Substanz in der Mörsermühle wird sukzessive Dispersionsmedium unter Rühren zugesetzt.

Als Dispersionsmedien können alle Flüssigkeiten außer Wasser mit ausreichend niedriger Viskosität eingesetzt werden, z.B.

Polyole wie z.B. Glycerin, Polyethylenglykole (PEG) (z.B. PEG 400 und PEG 600), Polyether- und Polyesterpolyole, Glykole wie z.B. Propylenglykol, Ethylenglykol,

Öle wie z.B. mittelkettige Triglyceride (MCT) (z.B. Miglyole), langkettige Triglyceride (LCT) wie z.B. Isopropylmyristat, pflanzliche Öle wie Avocadoöl, Baumwollsamenöl, Distelöl, Erdnußöl, Jojobaöl, Kokosnußöl, Leinöl, Nußöl, Olivenöl, Palmkernöl, Sesamöl, Sojabohnenöl, Rizinusöl, Weizenkeimöl, tierische Öle wie Lebertran, Heilbuttleberöl, Rinderklauenöl,

flüssige Kohlenwasserstoffe wie z.B. Mineralöl, Benzol, Toluol,

Alkohole wie Methanol, Ethanol, 1-Propanol, Isopropanol, n-Butanol, 2-Butanol, Pentanol, Hexanol, Octanol, Decanol, Allylalkohol, Propenylalkohol

- 10 -

Falls für das Endprodukt wünschenswert, kann dem Dispersionsmedium ein Wasseranteil zugemischt werden (z.B. Wasserzusatz zu PEG 400 im Hinblick auf eine spätere Befüllung von Weichgelatinekapseln). Die Wasseranteile bewegen sich in der Regel im Bereich von 1 bis 10%, es können aber auch höhere Anteile verwendet werden. Limitierender Faktor ist hierbei die chemische Stabilität der zu homogenisierenden Substanz. Höhere Anteile von Wasser haben zwar keinen oder wenig Effekt auf den mittleren Durchmesser der hergestellten Partikeldispersion, es wird jedoch der Anteil an größeren Partikeln zusätzlich minimiert. Der Durchmesser 95% sinkt in der Regel leicht. Für viele Produkte ist dies von keiner Relevanz. Interessant ist es jedoch bei der Herstellung von Nanopartikeldispersionen zur intravenösen Injektion. Verbleiben zu viele Partikel größer als 5 µm im Produkt, so kann dies zu Kapillarblockade führen.

Im Wasseranteil können auch Substanzen wie HPMC, PEG 6000 oder Aerosil aufgelöst werden, wenn dies für die angestrebte Endformulierung wünschenswert ist, zu der die Mikro- und Nanopartikeldispersionen verarbeitet werden sollen. Insbesondere sind diese bezüglich der Tablettenherstellung z.B. Calciumphosphate, Lactose, Stärke und ihre Derivate wie Stärkehydrolysate, Cellulosen, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Polyvinylpyrrolidon (PVP), Hexite, Glucose; bezüglich der Salbenherstellung kommen Substanzen wie Bentonit, Aerosil, Celluloseether, Celluloseester, Alginat, Pectinate, Traganth, Polyvinylalkohol, Polyethylenglykole, Gummi arabicum, Polyacrylate, Paraffin, Polymethacrylate, Vaseline, Plastibase in Betracht; und bezüglich der Verarbeitung in Kapseln sind z.B. Polyethylenglykole, Paraffin, flüssige Triglyceride (pflanzlich und tierisch) von Bedeutung.

Zur Stabilisierung der Suspension und der aus dieser hergestellten Mikro- und Nanopartikel können dem Dispersionsmedium stabilisierende Substanzen zugesetzt werden. Beispiele dafür sind:

- 11 -

1. sterisch stabilisierende Substanzen wie Poloxamere und Poloxamine (Polyoxyethylen-Polyoxypropylene-Block-Copolymere), ethoxylierte Sorbitanfettsäure-Ester, besonders Polysorbate (z.B. Polysorbat 80 bzw. Tween 80®), ethoxylierte Mono- und Diglyceride, ethoxylierte Lipide, ethoxylierte Fettalkohole oder Fettsäuren, und Ester und Ether von Zuckern oder von Zuckeralkoholen mit Fettsäuren oder Fettalkoholen (z.B. Saccharose-stearat, Saccharose-distearat, Saccharose-laurat, Saccharose-octanoat, Saccharose-palmitat, Saccharose-myristat).
2. geladene ionische Stabilisatoren so wie Diacetylphosphate, Phosphatidylglycerin, Lecithine unterschiedlicher Herkunft (z.B. Eilecithin oder Sojalecithin), chemisch modifizierte Lecithine (z.B. hydrierte Lecithine), genauso wie Phospholipide und Sphingolipide, Mischung von Lecithinen mit Phospholipiden, Sterolen (z.B. Cholesterol und Cholesterol-Derivate, genauso wie Stigmasterin) und ebenfalls gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Natriumcholat, Natriumglycocholat, Natriumtaurocholat, Natriumdeoxycholat oder ihrer Mischungen, Aminosäuren oder Anti-Flokkulantien, wie z.B. Natriumcitrat, Natriumpyrophosphat, Natriumsorbat [Lucks, J.S. et al. Int. J. Pharm., 1990, 58, 229 – 235]. Zwitterionische Tenside wie z.B. (3-[(3-cholamidopropyl)-dimethylammonio]-2-hydroxy-1-propanesulfonate) [CHAPSO], (3-[(3-cholamidopropyl)-dimethylammonio]-1-propanesulfonate) [CHAPS] und N-dodecyl-N,N-dimethyl-3-ammonio-1-propansulfonat. Kationische Tenside, insbesondere als Konservierungsmittel eingesetzte Verbindungen, wie z.B. Benzylidimethylhexadecylammoniumchlorid, Methylbenzethoniumchlorid, Benzalkonium-chlorid, Cetylpyridiniumchlorid.

Die in den vorliegenden Anwendungen verwendeten für die Herstellung der Nanopartikel einsetzbaren Substanzen sind

- 12 -

1. Reinsubstanzen (z.B. Wirkstoffe im pharmazeutischen und kosmetischen Bereich)
2. Polymere
3. Wirkstoff-beladene Polymere

Die Reinsubstanzen beschränken sich nicht nur auf z.B. Wirkstoffe im pharmazeutischen und kosmetischen Bereich sondern stammen aus sehr unterschiedlichen Bereichen (z.B. Agrarwirtschaft, Nahrungsmittel). Im Agrarbereich sind eine Reihe von Pestiziden instabil in Wasser. Sie werden daher in der Ölphase einer Emulsion gelöst und diese hoch konzentriert hergestellt, um den Wasseranteil zu minimieren. Trotzdem ist die Lagerfähigkeit beschränkt. Mit vorliegendem Verfahren können chemisch labile Pestizide in einem wasserfreien Verfahren schonend in feine Nanopartikeldispersionen überführt werden, die dann auf Pflanzen aufgebracht werden können. Hier bietet sich bevorzugt die Homogenisation in mit Wasser mischbaren Dispersionsmedien an, z.B. PEG 400. Vor dem Versprühen mischt man die in PEG dispergierten Nanopartikel Wasser zu und versprüht mit konventionellen Sprühgeräten.

Im Nahrungsmittelbereich kommen beispielsweise Geschmacksverstärker als Wirkstoffe in Frage.

Ferner sind auch Holzschutz- oder Pflegemittel als Wirkstoffe von Interesse.

Im pharmazeutischen Bereich sind vor allem Wirkstoffe interessant, die eine zu geringe Bioverfügbarkeit haben und/oder in Wasser chemisch instabil sind. Ein klassisches Beispiel ist Cyclosporin, das bisher als Mikroemulsion (kritische Lösung) auf dem Markt ist. Der Nachteil der Mikroemulsion ist der initial hohe Plasmapeak, der die Nephrotoxizität begründet. Durch Überführung in eine Nanosuspension erhöht man die Lösungsgeschwindigkeit und damit die Bioverfügbarkeit im Vergleich zum gepulverten Wirkstoff, gleichzeitig vermeidet man die schnelle Wirkstoffdiffusion aus einer Lösung. Ein anderes Beispiel ist die

- 13 -

HIV-wirksame Substanz Azodicarbonamid (ADA). Überführung von ADA in Nanopartikel unter Verwendung von Wasser als Dispersionsmedium führt zu einer schaumigen Dispersion. Der gebildete Mikroschaum bleibt über mehrere Wochen stabil, das schaumige Produkt ist so nicht weiterverarbeitbar.

In dieser Erfindung zu verarbeitende Arzneistoffe sind z.B. aus den therapeutischen Gruppen:

#### Analgetika/Antirheumatika

BTM Basen wie Morphin, Codein, Piritramid, Fentanyl und Fentanylderivate, Levomethadon, Tramadol, Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, Naproxen, Piroxicam, Penicillamin

#### Antiallergika

Pheniramin, Dimetinden, Terfenadin, Astemizol, Loratadin, Doxylamin, Meclozin, Bamipin, Clemastin

#### Antibiotika/Chemotherapeutika

hiervon: Polypeptidantibiotika wie Colistin, Polymyxin B, Teicoplanin, Vancomycin; Malariamittel wie Chinin, Halofantrin, Mefloquin, Chloroquin, Virustatika wie Ganciclovir, Foscarnet, Zidovudin, Aciclovir und andere wie Dapson, Fosfomycin, Fusafungin, Trimetoprim

#### Antiepileptika

Phenytoin, Mesuximid, Ethosuximid, Primidon, Phenobarbital, Valproinsäure, Carbamazepin, Clonazepam

#### Antimykotika

a) intern:

z.B. Nystatin, Amphotericin B, Griseofulvin

b) extern außerdem:

Clotrimazol, Econazol, Tioconazol, Fenticonazol, Bifonazole, Miconazole, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol

- 14 -

#### Corticoide (Interna)

Aldosteron, Fludrocortison, Betametason, Dexametason, Triamcinolon, Fluocortolon, Hydroxycortison, Prednisolon, Prednyliden, Cloprednol, Methylpredinsolon

#### Dermatika

##### a) Antibiotika:

Tetracyclin, Erythromycin, Neomycin, Gentamycin, Clindamycin, Framycetin, Tyrothricin, Chlortetracyclin, Mipirocin, Fusidinsäure

##### b) Virustatika wie oben, außerdem:

Podophyllotoxin, Vidarabin, Tromantadin

##### c) Corticoide wie oben, außerdem:

Amcinonid, Fluprednidien, Alclometason, Clobetasol, Diflaron, Halcinonid, Fluocinolon, Clocortolon, Flumetason, Diflucortolon, Fludroxcortid, Halometason, Desoximetason, Fluocinolid, Fluocortinbutyl, Fluprednidien, Prednicarbat, Desonid

#### Diagnostika

a) radioaktive Isotope wie Te99m, In111 oder I131, kovalent gebunden an Lipide oder Lipoide oder andere Moleküle oder in Komplexen

b) hochsubstituierte iodhaltige Verbindungen wie z.B. Lipide

#### Hämostyptika/Antihämorrhagika

Blutgerinnungsfaktoren VIII, IX

#### Hypnotika, Sedativa

Cyclobarbital, Pentobarbital, Phenobarbital, Methaqualon (BTM), Benzodiazepine (Flurazepam, Midazolam, Nitrazepam, Lormetazepam, Flunitrazepam, Triazolam, Brotizolam, Temazepam, Loprazolam)

- 15 -

Hypophysen-, Hypothalamushormone, regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe

Corticotrophin, Tetracosactid, Choriongonadotropin, Urofol-litropin, Urogenadotropin, Somatropin, Metergolin, Bromocriptin, Terlipressin, Desmopressin, Oxytocin, Argipressin, Ornipressin, Leuprorelin, Triptorelin, Gonadorelin, Buserepin, Nafarelin, Goselerin, Somatostatin

Immuntherapeutika und Zytokine

Dimepranol-4-acetatamidobenzoat, Thymopentin,  $\alpha$  Interferon,  $\beta$ -Interferon,  $\gamma$ -Interferon, Filgrastim, Interleukine, Azathioprin, Ciclosporine

Lokalanaesthetika

intern:

Butanilicain, Mepivacain, Bupivacain, Etidocain, Lidocain, Articain, Prilocain,

extern außerdem:

Propipocain, Oxybuprocain, Tetracain, Benzocain

Migränemittel

Proxibarbal, Lisurid, Methysergid, Dihydroergotamin, Clonidin, Ergotamin, Pizotifen

Narkosemittel

Methohexital, Propofol, Etomidat, Ketamin, Alfentanil, Thiopental, Droperidol, Fentanyl

Nebenschilddrüsenhormone, Calciumstoffwechselregulatoren

Dihydrotachysterol, Calcitonin, Clodronsäure, Etidronsäure

Alprazolam, Clonazepam, Lormetazepam, Clomipramin, Imipramin, Propantheline, Scopolamin, Pholedrin, Edoxudin, Idouridin, Tromantadin, Aciclovir, Acetazolamid, Diclofenamid, Carteolol, Timolol,

- 16 -

Metipranolol, Betaxolol, Pindolol, Befunolol, Bupranolol,  
Levobununol, Carbachol, Pilocarpin, Clonidin, Neostimgin

Psychopharmaka

Benzodiazepine (Lorazepam, Diazepam), Clomethiazol

Schilddrüsentherapeutika

l-Thyroxin, Carbimazol, Thiamazol, Propylthiouracil

Sera, Immunglobuline, Impfstoffe

- a) Immunglobuline allgemein und spezifisch wie Hepatitis-Typen, Röteln, Cytomegalie, Tollwut, FSME, Varicella-Zoster, Tetanus, Rhesusfaktoren
- b) Immunsera wie Botulismus-Antitoxin, Diphtherie, Gasbrand, Schlangengift, Skorpionsgift
- c) Impfstoffe wie Influenza, Tuberkulose, Cholera, Diphtherie, Hepatitis-Typen, FSME, Röteln, Hämophilus influenzae, Masern, Neisseria, Mumps, Poliomyelitis, Tetanus, Tollwut, Typhus

Sexualhormone und ihre Hemmstoffe

Anabolika, Androgene, Antiandrogene, Gestagene, Estrogene, Antiestrogene (Tamoxifen etc.)

Zystostatika und Metastasenhemmer

- a) Alkylantien wie Nimustin, Melphalan, Carmustin, Lomustin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Trofosfamid, Chlorambucil, Busulfan, Treosulfan, Prednimustin, Thiotepa
- b) Antimetabolite wie Cytarabin, Fluorouracil, Methotrexat, Mercaptopurin, Tioguanin
- c) Alkaloide wie Vinblastin, Vincristin, Vindesin
- d) Antibiotika wie Aclarubicin, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mitomycin, Plicamycin

- 17 -

- e) Komplexe von Nebengruppenelementen (z.B. Ti, Zr, V, Nb, Ta, Mo, W, Ru, Pt) wie Carboplatin, Cisplatin und Metalloacenverbindungen wie Titanocendichlorid
  - f) Amsacrin, Dacarbazine, Estramustine, Etoposid, Hydroxycarbamid, Mitoxantron, Procarbazine, Temiposid
  - g) Alkylamidophospholipide (beschrieben in J.M. Zeidler, F. Emling, W. Zimmermann und H.J. Roth, Archiv der Pharmazie, 324 (1991), 687)
  - h) Etherlipide wie Hexadecylphosphocholin, Ilmofosin und Analoga, beschrieben in R. Zeisig, D. Arndt und H. Brachwitz, Pharmazie 45 (1990), 809-818.
  - i) Taxane wie z.B. Paclitaxel

Peptid- und Proteinwirkstoffe, insbesondere auch rekombinante Peptide und Proteine, wie z.B. Cyclosporin, LH-RH-Analoga, Follikel-stimulierendes Hormon (FSH), Gonadotropin Releasing Hormon Antagonist (GnRHA), Humanes Choriogonadotropin (hCG), Wachstumshormon-Releasing Faktor (GRF), Humanes Wachstumshormon (hGH), Interferon-beta 1a, Humanes Tumornekrosefaktor-bindendes Protein (hTBP), Humanes Interleukin-6 (hIL6), Lymphozyten-aktivierungsgen 3, Typ 1 Interferon Rezeptor

Generell können allgemein Wirkstoffe aus folgenden chemischen Gruppen verwendet werden.

- hydroxierte Kohlenwasserstoffe
  - Carbonylverbindungen wie Ketone (z.B. Haloperidol), Monosaccharide, Disaccharide und Aminozucker
  - Carbonsäuren wie aliphatische Carbonsäuren, Ester aliphatischer und aromatischer Carbonsäuren, basisch substituierte

imide aliphatischer Carbonsäuren, amide carboxylicer aliphatischer Aminocarbonsäuren, Peptide (z.B. Ciclosporin), Polypeptide,  $\beta$ -Lactamderivate, Penicilline, Cephalosporine, aromatische Amide, Nitrile, Sulfonamide, Carbamate, Urethane, Ureas, Urethaneureas.

Carbonsäuren, vinyloge Carbonsäuren und vinyloge Carbonsäureester

- Kohlensäurederivate wie Urethane und Thiourethane, Harnstoff und Harnstoffderivate, Guanidinderivate, Hydantoine, Barbitursäurederivate und Thiobarbitursäurederivate
- Nitroverbindungen wie aromatische Nitroverbindungen und heteroaromatische Nitroverbindungen
- Amine wie aliphatische Amine, Aminoglykoside, Phenylalkylamine, Ephedrinderivate, Hydroxyphenylethanalamine, Adrenalinderivate, Amfetaminderivate, aromatische Amine und Derivate, quartäre Ammoniumverbindungen
- schwefelhaltige Verbindungen wie Thiole und Disulfane
- Sulfone, Sulfonsäureester und Sulfonsäureamide
- Polycarbocyclen wie Tetracycline, Steroide mit aromatischem Ring A, Steroide mit alpha, beta-ungesättigter Carbonylfunktion im Ring A und alpha Ketol-Gruppe (oder Methylketogruppe) am C 17, Steroide mit einem Butenolid-Ring am C 17, Steroide mit einem Pentadienolid-Ring am C 17 und Seco-Steroide
- O-haltige Heterocyclen wie Chromanderivate (z.B. Cromoglicinsäure)
- N-haltige Heterocyclen wie Pyrazolderivate (z.B. Propyphenazon, Phenylbutazon)
- Imidazolderivate (z.B. Histamin, Pilocarpin), Pyridinderivate (z.B. Pyridoxin, Nicotinsäure), Pyrimidinderivate (z.B. Trimetoprim), Indolderivate (z.B. Indometacin), Lysergsäurederivate (z.B. Ergotamin), Yohimbanderivate, Pyrrolidinderivate, Purinderivate (z.B. Allopurinol), Xanthinderivate, 8-Hydroxychinolinderivate, Amino-hydroxy-alkylierte Chinoline, Aminochinoline, Isochinolinderivate (z.B. Morphin, Codein), Chinazolinlderivate, Benzopyridazinderivate, Pteridinderivate (z.B. Methotrexat), 1,4-Benzodiazepinderivate, tricyclische N-haltige Heterocyclen, Acridinderivate (z.B. Ethacridin) und Dibenzazepinderivate (z.B. Trimipramin)
- S-haltige Heterocyclen wie Thioxanthenderivate (z.B. Chlorprothixen)

- 19 -

- N,O- und N,S-haltige Heterocyclen wie monocyclische N,O-haltige Heterocyclen, monocyclische N,S-haltige Heterocyclen, Thiadiazinderivate, bicyclische N,S-haltige Heterocyclen, Benzothiadiazinderivate, tricyclische N,S-haltige Heterocyclen und Phenothiazinderivate
- O,P,N-haltige Heterocyclen (z.B. Cyclophosphamid)

An Polymeren können synthetische, halbsynthetische sowie natürliche eingesetzt werden. Insbesondere kommen in Frage z.B.

Cellulosederivate wie Ethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natriumcarboxymethyl-cellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, Methylhydroxyethylcellulose,

natürliche Polymere wie Alginate, Albumin, insbesondere Serumalbumin, Humanalbumin und bovines Albumin, Schellack, Wachse, Bienenwachs, Glanz-wachse, Kollagen, Kasein, Fibrin, Bentonit, Tragant, Xanthane, Polysaccharide wie Chitin, Dextrane, Hyaluronsäure

synthetische Polymere wie Polyacrylate, Polymethacrylate, Polyvinylderivate Polyesterpolymere wie Polylactide, Polyglycolide und ihre Ko-Polymere, Polyanhydride, Polyphosphorester, Blockpolymere aus Polyethylenglycol und Polyester, Polyhydroxybuttersäure, Polycyanoacrylate, Polycarbonate, Polycaprolacton.

In die Polymere können auch bereits vor der Homogenisation

zur Verarbeitung mit dem zu homogenisierenden Stoff durch Lösungsmittel oder auf andere Weise eingeschlossen sein.

- 20 -

Die Prä-Suspension wird dann z.B. in einem der folgenden Dispergiersysteme weiterverarbeitet: Hochdruckhomogenisatoren vom Typ des Kolben-Spalt-Homogenisators (APV Gaulin Systeme, French Press, Avestin), Jet-Stream-Homogenisatoren (z.B. Microfluidizer), Rotor-Stator-Systeme (Ultra-Turrax, Silverson-Homogenisatoren), Ultraschallbad, Ultraschallstab und Ultraschallhomogenisatoren.

Die hergestellte Prä-Suspension wird bei ca. 100 bar bis ca. 2000 bar unter Anwendung von einem, mehreren oder vielen Zyklen homogenisiert. Die anzuwendenden Drücke im Hochdruckhomogenisator und die Zahl der Zyklen sind eine Funktion von der gewünschten Feinheit der Partikel. In der Regel erfordert die Herstellung von Nanopartikeln höhere Drücke (z.B. 1000 bar oder darüber) und eine höhere Anzahl an Zyklen. Die Zahl der Zyklen hängt ebenfalls von der Leistungsfähigkeit des Homogenisators ab (z.B. 4 - 20 Zyklen bei APV Gaulin Maschinen, teilweise bis zu 50 bzw. mehreren hundert Zyklen beim Mikrofluidizer).

Die Charakterisierung der hochfeinen Mikropartikeldispersionen und Nanopartikel erfolgte mit Laser Diffraktometrie (LD) (Coulter LS230, Firma Coulter Electronics, Miami, USA) und mit Photonenzorrelationsspektroskopie (PCS) (Zetasizer 4, Malvern Instruments, Malvern, United Kingdom). Charakterisierungsparameter waren der LD-Durchmesser 50% (D50%), 90% (D90%) und 95% (D95%) der mit dem LD gemessenen. Die PCS (Meßbereich ca. 3nm - 3µm) ergibt den PCS-Durchmesser und als Maß für die Breite der Verteilung den Polydispersitätsindex (PI) im Bereich von 0,000 (= ideal monodispers) bis 0,500 (sehr breite Verteilung), oberhalb von 0,5 ist keine Aussage über die Breite der Verteilung mehr möglich.

Die Feinheit der hergestellten Dispersion richtet sich nach dem Verwendungszweck. Die Zielgröße für Partikel aus Polymeren liegt oft im Bereich weniger Mikrometer. Beispiele sind Dispersionen aus Ethylcellulose zum Überziehen von Tabletten oder Kortikoid-

- 21 -

beladene Polylactid-glycolidpartikel zur Aufnahme durch Makrophagen nach intraarticularer Injektion (Zielgröße ca. 1-2  $\mu\text{m}$ ). Für schwerlösliche Arzneistoffe liegt die Zielgröße oft im Bereich ca. 1  $\mu\text{m}$  bzw. im Nanometerbereich, z.B. Azodicarbonamid. Durch entsprechende Wahl von Druck und Zyklenzahl lässt sich die Zielgröße im Produktionsprozeß kontrollieren.

Kurze Beschreibung der Abbildungen:

- Abb. 1: LD-Durchmesser 50%, 90% und 95% der Mikropartikel-dispersionen aus Beispiel 9 hergestellt mit Weichmacherzusatz (oben) und der erfindungsgemäßen Weichmacher-freien Dispersion (unten) als Funktion der Zahl der Homogenisationszyklen (2 bis 10 Zyklen, 1500 bar).
- Abb. 2: LD-Durchmesser 50%, 90% und 95% der erfindungsgemäßen Weichmacher-freien Dispersion aus Beispiel 10 hergestellt bei unterschiedlichen Temperaturen (20°, 40°, 60° und 85° C).
- Abb. 3: LD-Durchmesser 50%, 90% und 95% der Mikropartikel-dispersionen aus Beispiel 11 mit Weichmacherzusatz (A) und der erfindungsgemäßen Weichmacher-freien Dispersion (0) hergestellt bei 20°C (links) und bei 40°C (rechts).
- Abb. 4: Partikelgrößenverteilungskurven der Mikropartikel-dispersion aus Beispiel 3 hergestellt durch Homogenisation in wasserfreiem Medium (WF) und zum Vergleich in Wasser (W).

Beispiele

Der Arzneistoff 1-[1,2,2'-bis(2,6-dimethyl-4-morpholinyl)-6-phenyl-4-pteridinyl]-(2-hydroxyethyl)-amino]-2-methyl-[cis(cis)]-propan-2-ol (1') wurde in wasserfreier Glyzerin-Glycerin-Mischung zweie-

- 22 -

80 (0,5%) dispergiert und dann die erhaltene Prä-Dispersion in einem diskontinuierlichen Micron LAB40 hochdruckhomogenisiert (APV Deutschland GmbH, Lübeck, Germany). Produktionsparameter waren 2 Zyklen bei 150 bar, dann 2 Zyklen bei 500 bar und anschließend 6 Zyklen bei 1500 bar. Homogenisation erfolgte bei Raumtemperatur. Partikelgrößenanalytik, mit dem Laserdiffraktometer Coulter LS230 (Coulter Electronics, USA). Nach den 6 Zyklen mit 1500 bar betrug der D50% 1,7 µm, der D90% 4,5 µm und der D95% 5,4 µm.

#### Beispiel 2

Zur Herstellung von Nanopartikeln wurde der Arzneistoff aus Beispiel 1 wie dort beschrieben homogenisiert, wobei jedoch 20 Zyklen bei 1500 bar gefahren wurden. Der mit Photonenkorrelationsspektroskopie bestimmte mittlere PCS-Durchmesser betrug 950 nm, der PI 0,513.

#### Beispiel 3

Der Arzneistoff aus Beispiel 1 (1%) wurde in wasserfreiem Glycerol unter Zusatz von Tween 80 (0,5%) dispergiert und eine Mikropartikeldispersion wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt, jedoch mit 10 Zyklen bei 1500 bar homogenisiert. Zum Vergleich wurde der Arzneistoff auch unter identischen Bedingungen in rein wäßriger Dispersion homogenisiert (Ersatz von Glycerol durch Wasser). Die Durchmesser waren jeweils 1,3 µm und 0,9 µm (D50%), und 3,2 µm und 2,3 µm (D90%).

#### Beispiel 4

Das synthetische Polymer Eudragit RS PO (Polyacrylsäure-trimethylamino-ethylester., Röhm GmbH, Darmstadt, Germany) wurde in 10% unter Zusatz von 1,5% Tween 80 in Propylenglycol dispergiert. Die Partikelgrößenbestimmung des mit Ultraschall dispergierten Pulvers ergab einen D50% von 79,7 µm und einen D95% von 185 µm. Homogenisation erfolgte analog Beispiel 1 im diskontinuierlichen Micron LAB40, Produktionsparameter waren 2 Zyklen bei 150 bar, 2 Zyklen bei 500 bar und anschließend 2 Zyklen bei 1500 bar

- 23 -

(Raumtemperatur). Der PCS-Durchmesser der Nanopartikeldispersion betrug 123 nm, der Polydispersitätsindex 0,185. In Übereinstimmung waren damit der LD-Durchmesser D50% von 139 nm und der D99% von 149 nm.

#### Beispiel 5

10 % Traganth wurde in Miglyol 812 unter Zusatz von 1 % Span 80 dispergiert und Mikropartikel wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt. Der mit Lichtmikroskopie bestimmte mittlere Durchmesser betrug nach 10 Zyklen bei 1500 bar 7,54 µm.

#### Beispiel 6

Es wurden zwei Mikropartikeldispersionen analog zu Beispiel 1 hergestellt, Herstellungsparameter waren 2 Zyklen mit 150 bar, 2 Zyklen mit 500 bar und 4 Zyklen bei 1500 bar. Die eine Dispersion war wasserfrei (0% Wasser), die zweite enthielt 1,0 % Wasser. Die Durchmesser waren jeweils 1,9 µm und 2,1 µm (D50%), und 4,9 µm und 5,4 µm (D90%).

#### Beispiel 7

Es wurden zwei Mikropartikeldispersionen analog zu Beispiel 6 hergestellt. Die eine Dispersion enthielt 10 % Wasser, die zweite enthielt 30 % Wasser. Die Durchmesser waren jeweils 1,7 µm und 1,7 µm (D50%), und 4,1 µm und 4,2 µm (D90%).

#### Beispiel 8

Es wurde eine Mikropartikeldispersion analog zu Beispiel 7 hergestellt (4 Zyklen mit 1500 bar), der Wassergehalt jedoch auf 50% erhöht. Die Durchmesser D50% mit 1,5 µm und D90% mit 3,7 µm blieben trotz steigenden Wassergehalts im Vergleich zu Beispiel

#### Beispiel 9

Bestimmung des Einflusses eines Weichmachers auf das Homogenisationsergebnis: Es wurden unter Rühren zwei Ethylcellulose (20 g) und 100 ml Miglyol 812 in einem Homogenisator mit einem Rührer

- 24 -

macher-freien Dispersion war: 10,0 % Ethylcellulose, 1,18 % Ölsäure, 0,24% Natronlauge und Wasser auf 100%. Die Weichmacher-haltige Dispersion enthielt zusätzlich 1,74% Dibutylsebacat. Homogenisation erfolgte bei 85° C, Homogenisationsparameter waren 2 Zyklen bei 150 bar, 2 Zyklen bei 500 bar und anschließend variierende Zyklenzahlen bei 1500 bar. Es wurden jeweils fünf Mikropartikeldispersionen mit 2, 4, 6, 8 und 10 Zyklen bei 1500 bar hergestellt und die Durchmesser 50%, 90% und 95% bestimmt (Abbildung 1). Die Durchmesser der erfindungsgemäßen Weichmacher-freien Dispersion liegen deutlich niedriger, das heißt Weichmacher-Zusatz fördert nicht die Dispergierfähigkeit des Polymers.

#### Beispiel 10

Bestimmung des Einflusses der Temperatur auf das Homogenisationsergebnis: Es wurden Weichmacher-freie Ethylcellulose-Dispersionen bei unterschiedlicher Temperatur homogenisiert. Die Zusammensetzung war identisch zu Beispiel 9, Homogenisationsparameter waren 2 Zyklen bei 150 bar, 2 Zyklen bei 500 bar und 10 Zyklen bei 1500 bar, Produktionstemperaturen der vier Formulierungen waren 20°, 40°, 60° und 85° C. Die Durchmesser 50%, 90% und 95% wurden mit Laserdiffraktometrie bestimmt (Abbildung 2) und ändern sich mit der Temperatur nicht.

#### Beispiel 11

Bestimmung des Einflusses eines Weichmachers auf das Homogenisationsergebnis bei niedriger Temperatur: Es wurden zwei Ethylcellulose-Dispersionen identisch zu Beispiel 9 hergestellt (Weichmacher-freie Dispersion, Weichmacher-haltige Dispersion). Die Homogenisation erfolgte jeweils bei 20° C und 40°C, Homogenisationsparameter waren 2 Zyklen bei 150 bar, 2 Zyklen bei 500 bar und 2 Zyklen bei 1500 bar. Die Durchmesser 50%, 90% und 95% zeigt Abbildung 3. Die Durchmesser der erfindungsgemäßen Weichmacher-freien Dispersion liegen deutlich niedriger, das heißt Weichmacher-Zusatz behindert den Dispergierprozeß.

- 25 -

#### Beispiel 12

Die Substanz Azodicarbonamid (ADA) (10%) wurde unter Zusatz von Tween 80 (0,5%) in Polyethylen glycol 400 (PEG 400) unter Rühren dispergiert. Die Mikropartikel-Dispersion wurde wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt. Produktionsparameter waren 2 Zyklen bei 150 bar, 2 Zyklen bei 500 bar und anschließend 4 Zyklen bei 1500 bar. Der Durchmesser 50% betrug 3,0  $\mu\text{m}$ , der D90% 6,2  $\mu\text{m}$  und der D95% 7,2  $\mu\text{m}$ .

#### Beispiel 13

Verringerung des Anteils an Mikropartikeln mit einer Größe deutlich oberhalb des Durchmessers 50%: Der Arzneistoff wurde analog den Beispielen 6 bis 8 in Dispersionsmedien mit 0% Wasser (Glycerol) 10%, 30%, 50% Wasser (Glycerol-Wasser Mischungen) und in 100% Wasser dispergiert (Zusammensetzung identisch zu Beispielen 6-8). Homogenisation erfolgte wie in den Beispielen 6-8, aber mit 10 Zyklen bei 1500 bar. Der D50% zeigte wenig Änderung, der Durchmesser 95% sank von 3,9  $\mu\text{m}$  (in 0% Wasser, d.h. reines Glycerol) auf 2,8  $\mu\text{m}$  in reinem Wasser (Differenz ca. 1,1  $\mu\text{m}$ ).

Alternativ kann dieser Effekt auch in wasserfreien Medien durch einfache Erhöhung der Zahl der Homogenisationszyklen erzielt werden. In reinem Glycerol (0% Wasser) sinkt der D95% von 7,0  $\mu\text{m}$  (nach 2 Zyklen bei 1500 bar) auf 3,9  $\mu\text{m}$  (nach 10 Zyklen), d.h. Differenz ca. 3,1  $\mu\text{m}$ .

#### Beispiel 14

Herstellung einer Klinikcharge unter Sauerstoff-armen Bedingungen und Schutzbegasung: Azodicarbonamid (1%) wurde unter Zusatz von

Alublock, Schüttung und Vakuumverarbeitung 30 Minuten homogenisiert (Homogenisationsdruck: 700 bar, Raumtemperatur). Propylenklykol wurde vorher durch Erhitzen entgasst. Der Produktcontainer wurde anschließend mit Sauerstoff begast und dann abgesaugt. Der Durchmesser 50% betrug 3,0  $\mu\text{m}$ .

- 26 -

mittlere Durchmesser betrug nach 30 Minuten Homogenisationszeit 5,45 µm.

#### Beispiel 15

1% Cyclosporin wurde unter Zusatz von 1% Tween 80 in Propylen-glycol unter Rühren mit einem Ultra-Turrax dispergiert (9500 rpm, 1 Minute) und dann im LAB 40 bei Raumtemperatur 2 Zyklen bei 150 bar homogenisiert. Der PCS-Durchmesser betrug 203 nm, der Polydispersitätsindex 0,132. Eine Erhöhung des Cyclosporin-Anteils auf 5% ergab Partikel mit 182 nm, PI 0,131. Die Partikel sind nach Herstellung, z.B. durch Zentrifugation, abzutrennen.

#### Beispiel 16

1 % PLA/GA (Resomer RG 504, Boehringer Ingelheim, Germany ) wurde unter Zusatz von 0,5 % Tween 80 in Propylenglykol unter Rühren dispergiert und dann in Micron LAB 40 2 Zyklen bei 100 bar und 8 Zyklen bei 150 bar homogenisiert. Der LD-Durchmesser 50% betrug 19,0 µm.

#### Beispiel 17

1% medizinische Kohle wurde unter Zusatz von 1% Tween 80 mit Propylenglycol angerieben, anschließend mit einem Ultra-Turrax dispergiert (9500 rpm, 1 Minute) und dann unterhalb Raumtemperatur bei 4° C in einem LAB 40 homogenisiert. Produktionsparameter waren 2 Zyklen mit 150 bar, 2 Zyklen mit 500 bar und 5 Zyklen mit 1500 bar. Der Durchmesser 50% betrug 5,6 µm, der D90% 13,5 µm und der D95% 16,1 µm. Eine zweite Charge identischer Zusammensetzung wurde bei -20° C homogenisiert. Der Durchmesser 50% betrug 5,5 µm, der D90% 13,0 µm und der D95% 15,3 µm.

- 27 -

Patentansprüche

1. Verfahren zur schonenden Herstellung von hochfeinen Mikro- und Nanopartikeln mit einer Partikelgröße (mittlerer Durchmesser der Anzahlverteilung) kleiner als 10 µm, insbesondere kleiner als 5 µm und bevorzugter kleiner als 1 µm, dadurch gekennzeichnet, daß ein Matrixmaterial in einem wasserfreien oder wasserreduzierten Medium und/oder bei niedrigen Temperaturen unter 90 °C, vorzugsweise Raumtemperatur (20°C) und insbesondere unterhalb des Gefrierpunktes von Wasser, einem Hochdruckhomogenisationsprozeß unterworfen wird, der zu einer schonenden Partikelzerkleinerung führt unter Minimierung der Beeinträchtigung der chemischen Stabilität des homogenisierten Materials.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem homogenisierten Matrixmaterial um Arzneistoffe (pharmazeutische Wirkstoffe oder Veterinärarzneistoffe) oder um Wirkstoffe und/oder Hilfsstoffe und/oder Zusatzstoffe für Kosmetika, Agrarprodukte, Nahrungsmittel und konservierende Produkte handelt.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem homogenisierten Matrixmaterial um die Arzneistoffe Ciclosporin, Azodicarbonamid, Paclitaxel, Prednisolon, Carbamazepin, Taxol, Morphin, Diclofenac, Ibuprofen, Phenobarbital oder Cromoglicin handelt.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem homogenisierten Matrixmaterial um synthetische, nicht biologische Polymere handelt, wie z.B. Polymethylmethacrylate, Polymethylmethacrylate, Polyvinylchloride, Polycry-
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem homogenisierten Matrixmaterial um synthetische, nicht biologische Polymere handelt, wie z.B. Polymethylmethacrylate, Polymethylmethacrylate, Polyvinylchloride, Polycry-

- 28 -

olid, Polylactid/-glycolid-Copolymer, Polyorthoester, Polyhydroxybutyrat (PHB), Polyhydroxyvaleriat (PHV), Polyhydroxybutyrat/-valeriat-Copolymer, Polyacrylate, Polymethacrylate, Polyvinylderivate, Blockpolymere aus Polyethylenglycol und Polyester, Polyhydroxybuttersäure, Polycyanoacrylate, Polycarbonate oder Polycaprolacton, handelt.

6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem homogenisierten Matrixmaterial um natürliche Makromoleküle, insbesondere Alginate, Albumin, bevorzugt Serumalbumin, Humanalbumin und bovines Albumin, Kollagen, Kasein, Fibrin, Tragant, Xanthane, Polysaccharide, insbesondere Chitin, Dextrane oder Hyaluronsäure handelt.
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem homogenisierten Matrixmaterial um mit Arznei- oder Wirkstoff beladenen Polymere oder natürliche Makromoleküle handelt.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem mit Arznei- oder Wirkstoff beladenem homogenisierten Matrixmaterial um die Polymere Polylactid, Polyglycolid, Polylactid/-glycolid-Copolymer, Polyorthoester, Polyhydroxybutyrat (PHB), Polyhydroxyvaleriat (PHV), Polyhydroxybutyrat/-valeriat-Copolymer handelt.
9. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem mit Arznei- oder Wirkstoff beladenem homogenisierten Matrixmaterial um natürliche Makromoleküle, insbesondere Alginate, Albumin, bevorzugt Serumalbumin, Humanalbumin und bovines Albumin, Kollagen, Kasein, Fibrin, Bentonit, Tragant, Xanthane, Polysaccharide wie Chitin, Dextrane oder Hyaluronsäure handelt.

- 29 -

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet daß die zu zerkleinernden Materialien in einem nichtwässrigem oder wasserfreiem Dispersionsmedium dispergiert sind.
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet daß die zu zerkleinernden Materialien in einem ölichen Medium, insbesondere mittelkettigen Triglyceriden (MCT), Erdnußöl, Rizinisöl, Baumwollsamenöl, Distelöl, langkettigen Triglyceriden (LCT), insbesondere Soyaöl, Triacetin oder Isopropylmyristat, dispergiert sind.
12. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet daß die zu zerkleinernden Materialien in flüssigen Kohlenwasserstoffen, insbesondere dünnflüssigem Paraffin, dickflüssigem Paraffin, Hexan oder Octan, dispergiert sind.
13. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet daß die zu zerkleinernden Materialien in Polyethylenglykolen (PEG), insbesondere PEG 100 bis PEG 1000, wasserfreiem Glycerol, wasserfreien Alkoholen, insbesondere Methanol, Ethanol, 1-Propanol, Isopropanol, n-Butanol, 2-Butanol, Pentanol, Hexanol, Octanol, Decanol, Allylalkohol, Propargylalkohol, Ethanol, Isopropanol und Butanol, oder Propylenglykolen dispergiert sind.
14. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet daß die zu zerkleinernden Materialien in Dimethylsulfoxid dispergiert sind.

ausgewählten Dispergiermitteln, die einen gewünschten und minimierten oder produkttechnisch wünschenswerten Anteil an Wasser enthält.

- 30 -

16. Verfahren nach dem Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet daß die zu zerkleinernden Materialien in einem Dispersionsmedium dispergiert sind, daß weniger als 5 Gew.%, insbesondere weniger als 1 Gew.% an Wasser enthält.
17. Verfahren nach dem Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet daß die zu zerkleinernden Materialien in einem Dispersionsmedium dispergiert sind, daß weniger als 10 Gew.% an Wasser enthält.
18. Verfahren nach dem Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet daß die zu zerkleinernden Materialien in einem Dispersionsmedium dispergiert sind, daß weniger als 50 Gew.% an Wasser enthält.
19. Verfahren nach dem Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet daß die zu zerkleinernden Materialien in einem Dispersionsmedium dispergiert sind, daß weniger als 99 Gew.%, insbesondere weniger als 80 Gew.% an Wasser enthält.
20. Verfahren nach dem Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet daß die zu zerkleinernden Materialien in einem Dispersionsmedium dispergiert sind, daß Wasser enthält, in dem weitere Substanzen gelöst sind, insbesondere Polymere, bevorzugt bei Raumtemperatur feste Polyethylenglykole, bevorzugt PEG 6000, oder Cellulosederivate, insbesondere Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC).
21. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 20, dadurch gekennzeichnet daß die zu zerkleinernden Materialien in einem Medium gemäß einem der Ansprüche 10 bis 14 dispergiert sind, dem ein Anteil an Wasser zugefügt wurde.
22. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Prozeßtemperatur oberhalb Raumtemperatur

(20°C) ist, vorzugsweise jedoch unter 50° C und insbesondere unter 30° C.

23. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Prozeßtemperatur Raumtemperatur (20°C) ist, vorzugsweise darunter, insbesondere bei ca. 4° C.
24. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Prozeßtemperatur unterhalb des Gefrierpunktes des Wassers ist, vorzugsweise unter -20°C und insbesondere unter -50° C.
25. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß die Prozeßführung unter Ausschluß von Sauerstoff erfolgt, insbesondere unter Begasung mit inerten Gasen, bevorzugt Stickstoff oder Argon, oder unter Vakuum erfolgt.
26. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß beim Prozeß eingesetzte Dispersionsmedien vor Gebrauch entgast werden.
27. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß der Hochdruckhomogenisationsprozeß in einem Kolben-Spalt-Homogenisator erfolgt.
28. Verfahren nach einem der Ansprüchen 1 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß der Hochdruckhomogenisationsprozeß in einem Jet Stream-Homogenisator erfolgt, insbesondere einem Microfluidizer.

29. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 28, charakterisiert durch, daß der Hochdruckhomogenisationsprozeß in einem

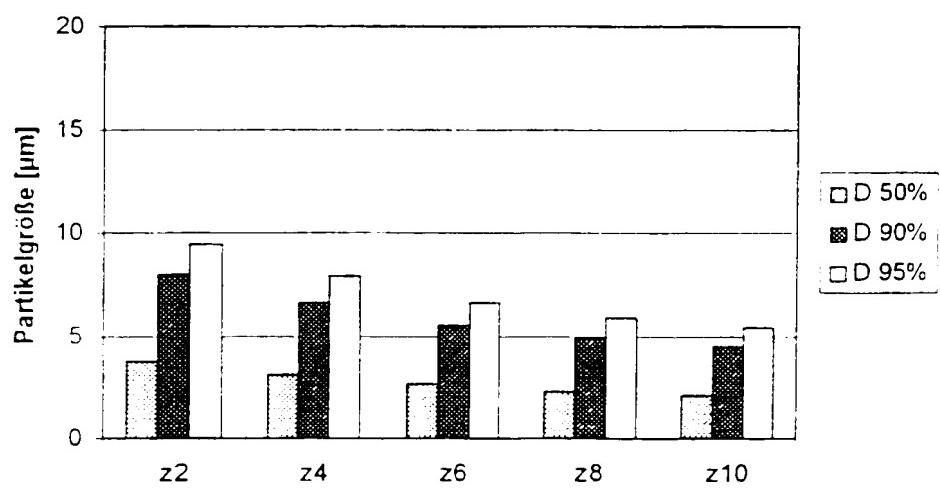
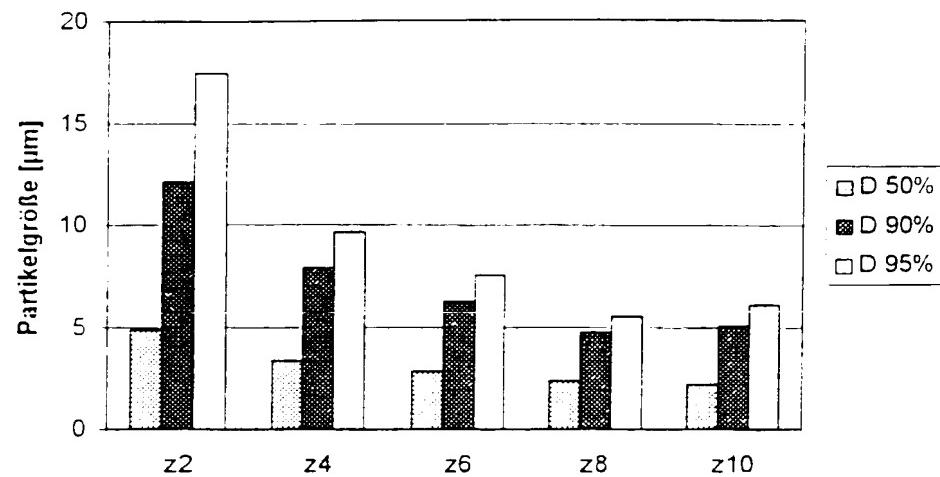
Hochdruckhomogenisator mit einer Verarbeitungsschüttung vorgenommen wird.

- 32 -

28. Hochfeine Mikro- oder Nanopartikel-Dispersionen herstellbar  
nach dem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 27.

1 / 4

Abb. 1:





2/4

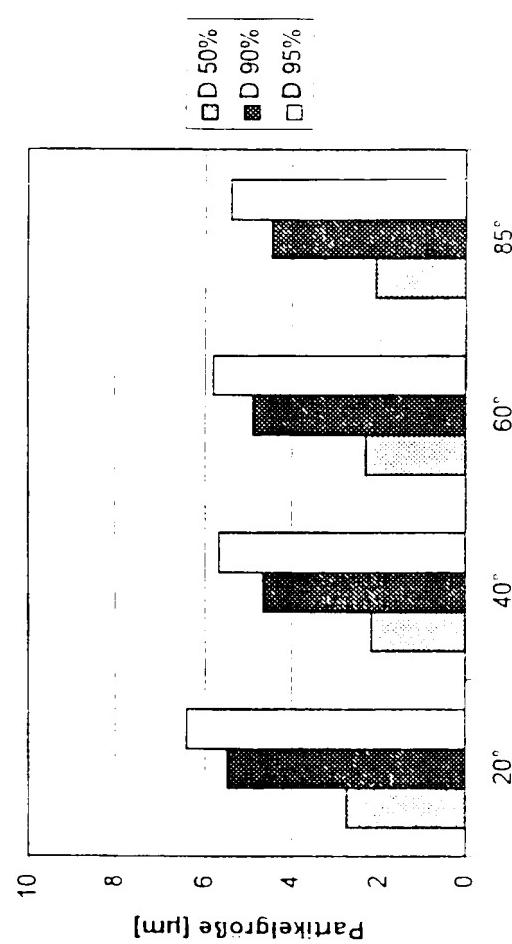


Abb. 2:



3 / 4

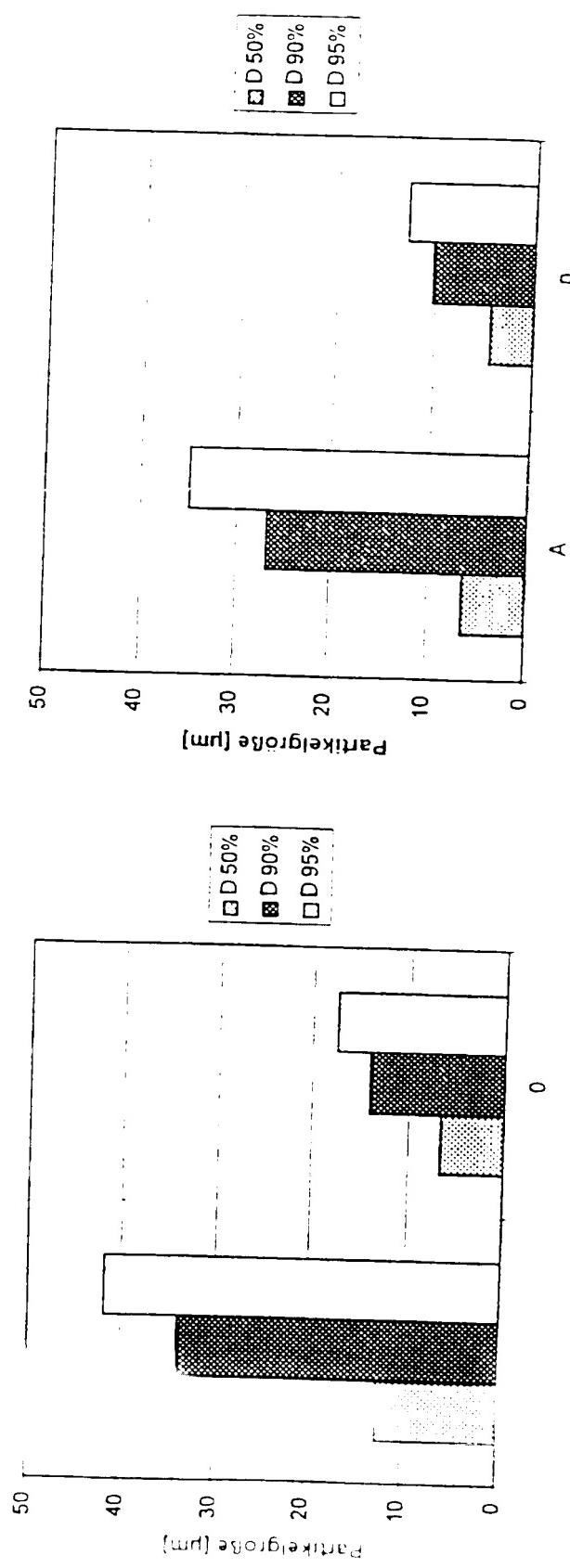


Abb. 3



4 / 4

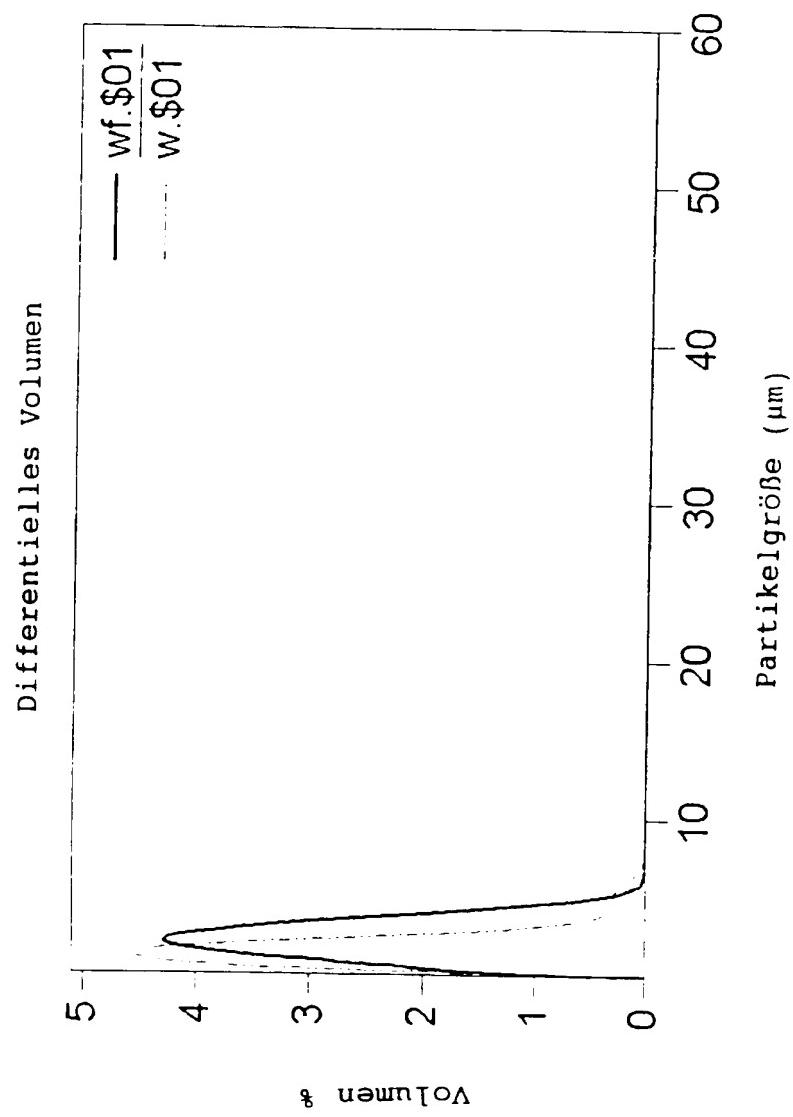


Abb. 4:



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 00/06535

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 7 A61K9/14 A61K9/51

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 778 083 A (FREUNT IND CO LTD) 11 June 1997 (1997-06-11)  column 6, line 12 -column 7, line 33 examples 1,2 claims 1-3  ---	1,2, 10-13, 15-19,28
X	US 5 510 118 A (BOSCH H WILLIAM ET AL) 23 April 1996 (1996-04-23)  column 3, line 65 -column 4, line 15 column 4, line 61 - line 66 column 7, line 39 -column 8, line 3 table 1 claims 1,2,7-9  ---	1,2, 10-13, 15-22,28  -/-

Further documents are listed in the continuation of box C

Patent family members are listed in annex

\* Special categories of cited documents

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents

SEARCHED AND SERIALIZED

SEARCHED AND SERIALIZED

SEARCHED AND SERIALIZED

SEARCHED AND SERIALIZED

15 December 2000

22/12/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 8000  
D-8037 Munich 80  
Fax: +49 89 23 84 72 41, +49 89 23 84 72 42  
Telex: +49 89 23 84 10 00

Authorized officer

NDS/AMR

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 00/06535

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 44 40 337 A (DDS DRUG DELIVERY SERVICES GES) 15 May 1996 (1996-05-15)  page 7, line 26 -page 8, line 17 examples 1,4,5,14-16 claims ---	1-3,10, 11,13, 15-21, 27,28
X	US 5 091 187 A (HAYNES DUNCAN H) 25 February 1992 (1992-02-25) cited in the application column 11, line 47 -column 12, line 6 examples 1,6,8 claim 1 ---	1,2,10, 15-20, 23,25,28
P,X	WO 00 25772 A (HOFFMANN LA ROCHE) 11 May 2000 (2000-05-11)  page 1, line 17 -page 2, line 23 page 3, line 24 -page 4, line 16 examples 1-4; table 3 claims 1,14,17-20,23,24,26,27 ---	1,2,10, 11,13, 15-19, 22,23,28
P,X	WO 99 61001 A (RTP PHARMA INC) 2 December 1999 (1999-12-02)  example 1 ----	1,2,15, 19,20, 22,23,28

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 00/06535

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 0778083	A	11-06-1997		JP 9155183 A US 5882680 A		17-06-1997 16-03-1999
US 5510118	A	23-04-1996		AU 4867396 A WO 9625152 A		04-09-1996 22-08-1996
DE 4440337	A	15-05-1996		AU 714978 B AU 3982795 A CA 2205046 A CN 1172428 A CZ 9701426 A DE 19581305 D WO 9614830 A EP 0790821 A FI 971986 A HU 77526 A JP 10508614 T NO 972142 A PL 320085 A SK 58497 A US 5858410 A		13-01-2000 06-06-1996 23-05-1996 04-02-1998 15-10-1997 05-11-1998 23-05-1996 27-08-1997 08-07-1997 28-05-1998 25-08-1998 26-06-1997 15-09-1997 05-11-1997 12-01-1999
US 5091187	A	25-02-1992		US 5091188 A AT 181234 T AU 7852891 A CA 2078990 A DE 69131349 D DE 69131349 T DK 533690 T EP 0533690 A ES 2134776 T GR 3030825 T IN 173056 A KR 159114 B MX 25532 A RU 2100030 C WO 9116068 A US RE35338 E US 5246707 A ZA 9103122 A		25-02-1992 15-07-1999 11-11-1991 27-10-1991 22-07-1999 18-11-1999 22-11-1999 31-03-1993 16-10-1999 30-11-1999 05-02-1994 01-12-1998 01-10-1993 27-12-1997 31-10-1991 24-09-1996 21-09-1993 29-04-1992
WO 0025772	A	11-05-2000		AU 1044400 A		22-05-2000
WO 9961001	A	02-12-1999		AU 4217599 A		13-12-1999



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 00/06535

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K9/14 A61K9/51

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestpräzisierung (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestpräzisierung gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGEGEHENDE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 778 083 A (FREUNT IND CO LTD) 11. Juni 1997 (1997-06-11)  Spalte 6, Zeile 12 - Spalte 7, Zeile 33 Beispiele 1,2 Ansprüche 1-3  ---	1,2, 10-13, 15-19,28
X	US 5 510 118 A (BOSCH H WILLIAM ET AL) 23. April 1996 (1996-04-23)  Spalte 3, Zeile 65 - Spalte 4, Zeile 15 Spalte 4, Zeile 61 - Zeile 66 Spalte 7, Zeile 39 - Spalte 8, Zeile 3 Tabelle 1 Ansprüche 1,2,7-9  ---	1,2, 10-13, 15-22,28

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist!

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist!

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung bezieht

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*V\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren zuvor aufgeföhrten Veröffentlichungen zusammengefasst wird

15. Dezember 2000

22/12/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P. B. SEPA Patentamt 2  
D-8036 München  
Telefon 089 27 63 00 00  
Telefax 089 27 63 00 01

Bevollmächtigter Bediensteter

DR. S. B. M. P.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

#### emotionale Aktenzeichen

PCT/EP 00/06535

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		Betr. Anspruch Nr.
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	
X	DE 44 40 337 A (DDS DRUG DELIVERY SERVICES GES) 15. Mai 1996 (1996-05-15)  Seite 7, Zeile 26 -Seite 8, Zeile 17 Beispiele 1,4,5,14-16 Ansprüche ---	1-3,10, 11,13, 15-21, 27,28
X	US 5 091 187 A (HAYNES DUNCAN H) 25. Februar 1992 (1992-02-25) in der Anmeldung erwähnt Spalte 11, Zeile 47 -Spalte 12, Zeile 6 Beispiele 1,6,8 Anspruch 1 ---	1,2,10, 15-20, 23,25,28
P,X	WO 00 25772 A (HOFFMANN LA ROCHE) 11. Mai 2000 (2000-05-11)  Seite 1, Zeile 17 -Seite 2, Zeile 23 Seite 3, Zeile 24 -Seite 4, Zeile 16 Beispiele 1-4; Tabelle 3 Ansprüche 1,14,17-20,23,24,26,27 ---	1,2,10, 11,13, 15-19, 22,23,28
P,X	WO 99 61001 A (RTP PHARMA INC) 2. Dezember 1999 (1999-12-02)  Beispiel 1 -----	1,2,15, 19,20, 22,23,28

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/06535

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0778083	A	11-06-1997		JP 9155183 A US 5882680 A		17-06-1997 16-03-1999
US 5510118	A	23-04-1996		AU 4867396 A WO 9625152 A		04-09-1996 22-08-1996
DE 4440337	A	15-05-1996		AU 714978 B AU 3982795 A CA 2205046 A CN 1172428 A CZ 9701426 A DE 19581305 D WO 9614830 A EP 0790821 A FI 971986 A HU 77526 A JP 10508614 T NO 972142 A PL 320085 A SK 58497 A US 5858410 A		13-01-2000 06-06-1996 23-05-1996 04-02-1998 15-10-1997 05-11-1998 23-05-1996 27-08-1997 08-07-1997 28-05-1998 25-08-1998 26-06-1997 15-09-1997 05-11-1997 12-01-1999
US 5091187	A	25-02-1992		US 5091188 A AT 181234 T AU 7852891 A CA 2078990 A DE 69131349 D DE 69131349 T DK 533690 T EP 0533690 A ES 2134776 T GR 3030825 T IN 173056 A KR 159114 B MX 25532 A RU 2100030 C WO 9116068 A US RE35338 E US 5246707 A ZA 9103122 A		25-02-1992 15-07-1999 11-11-1991 27-10-1991 22-07-1999 18-11-1999 22-11-1999 31-03-1993 16-10-1999 30-11-1999 05-02-1994 01-12-1998 01-10-1993 27-12-1997 31-10-1991 24-09-1996 21-09-1993 29-04-1992
WO 0025772	A	11-05-2000		AU 1044400 A		22-05-2000
WO 9961001	A	02-12-1999		AU 4217599 A		13-12-1999



(12) NACH DEM VERTAEG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
18. Januar 2001 (18.01.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/03670 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 9/14, 9/51

(DE), KRAUSE, Karsten [DE/DE]; Wiesenstrasse 10,  
D-13357 Berlin (DE), MÄDER, Karsten [DE/DE];  
Florapromenade 27, D-13187 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/06535

(22) Internationales Anmeldedatum:  
10. Juli 2000 (10.07.2000)

(74) Anwälte: SUCHANTKE, Jürgen Vexküll & Stolberg  
usw.; Beselerstrasse 4, D-22607 Hamburg (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,  
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

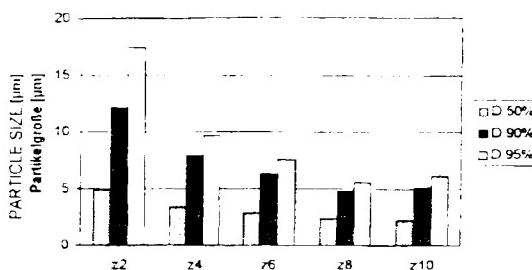
(30) Angaben zur Priorität:  
199 32 157.4 13. Juli 1999 (13.07.1999) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,  
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG).

{Fortsetzung auf der nächsten Seite}

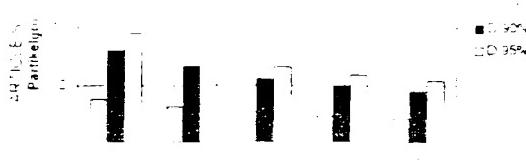
(54) Title: METHOD FOR CONTROLLED PRODUCTION OF ULTRAFINE MICROPARTICLES AND NANOPARTICLES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR SCHONENDEN HERSTELLUNG VON HOCHFEINEN MIKROPARTIKELN UND NANOPARTIKELN



(57) Abstract: The invention concerns ultrafine microparticles and nanoparticles, and a method for controlled production thereof in the absence of or with minimum water, in the absence of plasticizers or under reduced temperature constraint. The method is characterised in that it consists in subjecting a matrix material to a high pressure homogenising process in an anhydrous or dry or low temperature medium, preferably at room temperature (20°C) and in particular below the freezing point of water. Said process brings about controlled fine grinding and reduces to a minimum the damaging influence of the chemical stability of the homogenised material.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft hochfeine Mikro-



Temperaturbelastung, bei dem ein Matrixmaterial in einem wasserfreien oder wasserarmen Medium und/oder bei niedrigen Temperaturen, vorzugsweise Raumtemperatur (20°C) und insbesondere unterhalb des Gefrierpunktes von Wasser, einem Hochdruckhomogenisationsprozess unterworfen wird, der zu einer schonenden Partikelverkleinerung führt unter Minimierung der Beeinträchtigung der chemischen Stabilität eines thermosensiblen Materials.

A1

WO 01/03670 A1



**Veröffentlicht:**

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist. Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.

**(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten**

Fassung:

1. März 2001

**(15) Informationen zur Berichtigung:**

siehe PCT Gazette Nr. 09/2001 vom 1. März 2001, Section II

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Verfahren zur schonenden Herstellung von hochfeinen  
Mikropartikeln und Nanopartikeln

Die Erfindung betrifft hochfeine Mikropartikel und Nanopartikel und ein Verfahren zu ihrer schonenden Herstellung unter Ausschluß von Wasser bzw. Minimierung von Wasser und/oder Ausschluß von Weichmachern und/oder reduzierter Temperaturbelastung.

Hintergrund der Erfindung

Entsprechend ihrer Zusammensetzung lassen sich Mikro- und Nanopartikel in drei große Gruppen einteilen, und zwar Partikel aus:

- I. reinem Arzneistoff,
- II. reinem Matrixmaterial (z.B. Polymere, natürliche Makromoleküle, Lipide),
- III. Wirkstoff-beladenem Matrixmaterial.

Partikelgrößen oberhalb von 10 µm sind leicht durch konventionelle

hochfeine Partikel kleiner 10-20 µm und insbesondere Nanopartikel kleiner 1 µm, insbesondere im Bereich von wenigen 100 nm, herzustellen.

- 2 -

Luftstrahlmahlung gibt Partikelverteilungen bis zu 25 µm (Peters, K., Nanosuspensions for the i.v. administration of poorly soluble drugs – stability during sterilization and long-term storage, 22<sup>nd</sup> Int.Symp.CRS, 1995, 2212); zusätzlich kann die Thermobelastung und die Exposition mit Sauerstoff die chemische Stabilität empfindlicher Wirkstoffe beeinträchtigen.

Naßmahlverfahren (List, P.H., Arzneiformenlehre, 3.Auflage, 1982, WVG, Stuttgart) in Wasser reduzieren bei entsprechender Kühlung zwar die Temperaturbelastung, sind jedoch für hydrolyseempfindliche Wirkstoffe ungeeignet.

Ein alternativer Herstellungsprozeß ist die Ausfällung der Partikel, z.B. zur Herstellung von Arzneistoffnanopartikeln (sog. Hydrosole) (Sucker, H., Hydrosole - eine Alternative für die parenterale Anwendung von schwer wasserlöslichen Wirkstoffen, in: Müller, R.H., Hildebrand, G.E., (Hrsg.), Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen, 2.Auflage, 1998, WVG, Stuttgart). Nachteilig hierbei ist, daß in der Regel organische Lösungsmittel eingesetzt werden müssen (Restgehalt im Produkt). Zusätzlich ist problematisch, daß der Arzneistoff zumindest in einem Lösungsmittel löslich sein muß. Gleichzeitig muß dieses Lösungsmittel noch mit einem Nicht-Lösungsmittel mischbar sein, um die Partikel durch Zugabe des Lösungsmittels zum Nicht-Lösungsmittel nach Ostwald-Mier feindispers auszufällen. Die entstehenden Partikel müssen dann noch durch geschickte Wahl der stabilisierenden Tensidmischung am Partikelwachstum während des Ausfällprozesses gehindert und für die Langzeitlagerung stabilisiert werden.

Andere Verfahren zur Herstellung von Mikro- und Nanopartikeln sind z.B. die Sprühtrocknung (Wagenaar, B.W., Müller, B.W., Piroxicam release from spray-dried biodegradable microspheres, Biomaterials 1994, 15, 49-53), solvent evaporation-Methode (Nihant, N., et al, Polylactide Microparticles Prepared by Double Emulsion/Evaporation Technique. I. Effect of Primary Emulsion

- 3 -

Stability, Pharm. Res., 1994, 11, 1479-1484), solvent deposition und die Phasenseparation (Speiser, P.P., Nanopartikel, in: Müller, R.H., Hildebrand, G.E., (Hrsg.), Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen, 2. Auflage, 1998, WVG, Stuttgart, 339-357). Alle beinhalten jedoch in der Regel organische Lösungsmittel, zusätzlich ist der Kontakt mit Wasser unvermeidlich (Fahr, A., Kissel, T., Mikropartikel und Implantate: Arzneiformen zur parenteralen Applikation, in: Müller, R.H., Hildebrand, G.E., (Hrsg.), Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen, 2. Auflage, 1998, WVG, Stuttgart, 243-259).

Als alternatives Verfahren zur Herstellung von Mikro- und Nanopartikeln über Partikelzerkleinerung unter Vermeidung organischer, toxikologisch bedenklicher Lösungsmittel wurde dann die Hochdruckhomogenisation eingesetzt. Das zu zerkleinernde Polymer (Müller, B.W., Verfahren zur Herstellung von Pseudolatices und Mikro- oder Nanopartikeln und diese enthaltenden pharmazeutischen Präparaten, EP 0 605 933 B1, 1998) oder der Arzneistoff (Liversidge, G.G. Surface modified drug nanoparticles, USA-A-5 145 684, 1991; Haynes, D.H., Phospholipid-coated microcrystals: injectable formulations of water-insoluble drugs, US-A-5 091 187, 1992; Westesen, K., Solid lipid particles, particles of bioactive agents and methods for the manufacture and use thereof, International Patent Application WO 94/20072, 1994) wird in Wasser aufgeschwemmt und dann die Suspension durch den Hochdruckhomogenisator gegeben. Nachteilig ist hier, daß bei allen Verfahren die zu zerkleinernden Partikel Wasser ausgesetzt sind. Insbesondere ist beschrieben, daß bei Polymeren noch die Temperatur zu erhöhen ist und gegebenenfalls ein toxikologisch

unbedenkliches Lösungsmittel eingesetzt werden muß (Herstellung pharmazeutischen Präparaten, EP 0 605 933 B1, 1998). Auch werden Arzneistoffe aufgeschmolzen (Westesen, K., Solid lipid

- 4 -

manufacture and use thereof, International Patent Application WO 94/20072, 1994), die neben der chemischen Stabilitätsbeeinträchtigung dann auch noch dazu neigen, nach der Homogenisation nicht wieder zu kristallisieren (Siekmann, B., Westesen, K., Preparation and physicochemical characterization of aqueous dispersions of coenzyme Q10 nanoparticles, Pharm. Res., 1995, 12, 201-208).

Somit besteht generell der Bedarf, für ein schonenderes Zerkleinerungsverfahren je nach Eigenschaften des zu homogenisierenden Materials:

- den Kontakt mit Wasser zu minimieren bzw. auszuschließen
- die Verwendung toxikologisch unerwünschter organischer Lösungsmittel wie Dichlormethan auszuschließen
- die Temperaturbelastung zu minimieren bzw. zu vermeiden
- den Zusatz von toxikologisch unerwünschten Additiven wie Weichmachern zu umgehen
- die Exposition mit Sauerstoff zu minimieren bzw. auszuschließen
- Aufschmelzen zu vermeiden und die zu prozessierenden Substanzen im festen Zustand zu behalten.

Die vorliegende Erfindung realisiert ein schonendes Zerkleinerungsverfahren durch Homogenisation, wobei je nach Eigenschaften der zu verarbeitenden Substanz ein oder mehrere dieser Parameter oder alle gleichzeitig erfüllt werden. Falls ein Parameter nicht unbedingt umgesetzt werden muß (z.B. Ausschluß von Sauerstoff ist nicht notwendig), so wird darauf aus Kostengründen verzichtet, um den Prozeß so kostengünstig wie möglich zu gestalten.

Das Zerkleinerungsprinzip der Hochdruckhomogenisation ist die Kavitation (Müller, R.H., Böhm, B.H.L., Grau, M.J., Nanosuspensions - Formulierungen für schwerlösliche Arzneistoffe mit geringer Bioverfügbarkeit: I. Herstellung und Eigenschaften, Pharm. Ind., 1999, 74-78). Wasser siedet, wenn der auf ihm

- 5 -

lastende statische Druck (z.B. Luftdruck) gleich oder kleiner als der Dampfdruck wird. Im Hochdruckhomogenisator strömt Flüssigkeit mit sehr hoher Geschwindigkeit, so daß der statische Druck unterhalb des Dampfdruckes von Wasser sinkt, dieses in den gasförmigen Zustand übergeht und Gasblasen bildet. Beim Kollabieren der Dampfblasen (z.B. beim Austritt aus dem Homogenisationsspalt) kommt es durch diese Implosion zu starken Schockwellen, die zur Partikelzerkleinerung führen. Die Zerkleinerung von Substanzen durch Hochdruckhomogenisation erfolgte daher bisher in Wasser und nicht in Flüssigkeiten mit einem geringeren Dampfdruck. Es wird sogar die Hochdruckhomogenisation bei erhöhter Temperatur (deutlich oberhalb Raumtemperatur, z.B. bei 60-90C) empfohlen, da dann die Differenz zwischen statischem Druck (z.B. im Homogenisationsspalt) und Dampfdruck des Wassers leichter überwunden werden kann. Insbesondere wurde Homogenisation bei tieferen Temperaturen nicht durchgeführt, da dann aufgrund des bei niederen Temperaturen kleineren Dampfdruckes des Wassers die Differenz zwischen statischem Druck und Dampfdruck zunimmt und keine Kavitation auftritt. Insbesondere beim Zerkleinern von Polymeren wird sogar Temperaturerhöhung als nicht ausreichend für eine effektive Zerkleinerung beschrieben, es müssen Weichmacher den Polymeren zugesetzt werden (Müller, B.W., Verfahren zur Herstellung von Pseudolatices und Mikro- oder Nanopartikeln und diese enthaltenden pharmazeutischen Präparaten, EP 0 605 933 B1, 1998).

Im Gegensatz zur Verwendung von Wasser werden in der Erfindung nichtwässrige Flüssigkeiten, insbesondere auch mit niedrigerem Dampfdruck (flüssige Polyethylenglykole, wasserfreies Glycerin), im Homogenisationsverfahren eingesetzt. Überraschenderweise zeigte sich daß auch damit hochfeine Mikropartikel und Nano-

partikel erzeugt werden können. Insofern ist die Erfindung gegenüber der vorliegenden Arbeit eine erhebliche Fortschrittsaufteilung und vernachlässigbare Unterschiede (Beispiel 3). Homogenisation in wasserfreien Medien wurde für reine Wirkstoffe (z.B. Arzneistoffe) und für Lipide, Proteine, Polysaccharide und Nukleinsäuren vorgenommen.

- 1 -

natürliche Makromoleküle sowie für Wirkstoff-beladene Polymere durchgeführt.

In Abhängigkeit vom Grad der Hydrolyseempfindlichkeit von Wirkstoffen können geringe Anteile von Wasser im Dispersionsmedium toleriert werden. So wurden dem Dispersionsmedium Anteile von Wasser zugesetzt, um dadurch die Einheitlichkeit der Partikeldispersion zu verbessern (Beispiel 7). Der mittlere Durchmesser der Partikeldispersion zeigt kaum Veränderung im Vergleich zu wasserfreiem Dispersionsmedium (Beispiel 6). Es sinkt jedoch leicht der Durchmesser 95%, der ein Maß für die Anwesenheit weniger größerer Partikel neben der Hauptpopulation der Teilchen ist (Beispiel 13). Unabhängig davon sind gewisse Wasseranteile oft in der Weiterverarbeitung der Partikeldispersion erwünscht (z.B. in PEG 400 bei Abfüllung in Weichgelatinekapseln sollte das PEG einen gewissen Feuchtmacheranteil enthalten, damit der Gelatine-Kapselwand selbst kein Wasser entzogen wird und dadurch die Kapsel spröde wird). Voraussetzung hierfür ist jedoch zumindest eine geringe Löslichkeit von Wasser im Dispersionsmedium bzw. Mischbarkeit. Zugesetzte Wasseranteile waren z.B. 1%, 5% und 10% (z.B. Beispiel 7). Überraschenderweise hatten diese Wasseranteile - entgegen den theoretischen Überlegungen - keinen die Zerkleinerung erhöhenden Einfluß (wenig Änderung im Durchmesser 50%).

Es wurden auch höhere Wasseranteile eingesetzt (maximal eingesetzte Wassermengen waren 80% bzw. 99%), wobei sich die Partikelgröße im Vergleich zum wasserfreien Medium unwesentlich bzw. nicht verkleinerte (z.B. Beispiele 7 und 8). Für die meisten Produkte sind derartige minimale Unterschiede für die Produktqualität belanglos. Für Suspensionen zur intravenösen Injektion ist es zur Vermeidung der Kapillarblockade belanglos ob der mittlere Durchmesser bei 0,6 µm oder 0,7 µm liegt, solange man zur Vermeidung von Kapillarblockade (Embolie) deutlich unterhalb der kleinsten Größe von Kapillaren von 5-6 µm bleibt. Diese Ergeb-

- 7 -

nisse bestätigen, daß eine äußere Wasserphase zur Erzielung eines Produktes mit ausreichender Feinheit nicht notwendig ist.

Der Anteil an Mikropartikeln mit einer Größe deutlich oberhalb des mittleren Durchmessers 50% ist eine Funktion der Anzahl der Homogenisationszyklen. Er sinkt (d.h. der D95% bzw. D90% als Maß für diesen Anteil wird kleiner) mit steigender Zahl der Zyklen (Beispiel 13). Zur Reduzierung des Anteils an Mikropartikeln - z.B. im Hinblick auf i.v. Applikation - kann generell die Zahl der Zyklen erhöht werden, so daß auch hierfür ein Wasserzusatz zum Dispersionsmedium nicht erforderlich ist.

Ein die Stabilität von Wirkstoffen noch nicht beeinträchtigender Wasserzusatz ist auch dann sinnvoll, wenn in diesem Wasser Substanzen oder Polymere gelöst werden, die im nichtwässrigen Lösungsmittel nicht oder nicht ausreichend löslich sind, aber für die Endformulierung erwünscht sind. Beispiele sind Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) als Gerüstbildner oder PEG 6000 als Formtrennmittel, wenn die Mikro- oder Nanopartikeldispersion in eine trockene Formulierung wie Tablette oder Pellet überführt werden soll. Sinnvoll sind ebenfalls Gelbildner für die nachträgliche Herstellung von Gelen, z.B. Miglyolgel (Lösung von Aerosil mit geringem Wasseranteil zur Förderung der Gelbildung im Öl über Hydroxylgruppen des Wassers).

Zur Untersuchung des Einflusses eines Weichmachers wurde vergleichbar zu Müller, B.W., Verfahren zur Herstellung von Pseudolatices und Mikro- oder Nanopartikeln und diese enthaltenden pharmazeutischen Präparaten, EP 0 605 933 B1, 1998 Ethylcellulose unter Zusatz von 1,74 % (m/m bezogen auf das Polymer)

suspensionen verglichen. Die Unterschiede in den Anreicherungsgraden waren gering bzw. die Weichmacher-freie Dispersion zeigte sogar überraschenderweise geringere Partikelgrößen, so daß auf

- 8 -

toxikologisch unerwünschte Weichmacher - entgegen den Erwartungen aufgrund der Literatur - verzichtet werden kann.

Für Polymere wie Ethylcellulose (Müller, B.W., Verfahren zur Herstellung von Pseudolatices und Mikro- oder Nanopartikeln und diese enthaltenden pharmazeutischen Präparaten, EP 0 605 933 B1, 1998) soll Homogenisation bei höheren Temperaturen zu kleineren Teilchen führen. Dies basiert auf den theoretischen Überlegungen, daß die Differenz zwischen statischem Druck im Homogenisator und dem Dampfdruck des Dispersionsmediums geringer ist und man sich dem Erweichungspunkt von Polymeren annähert. Ethylcellulose wurde daher bei verschiedenen Temperaturen homogenisiert und die Teilchengrößen verglichen (Beispiel 10). Die Unterschiede waren minimal und für die Produktqualität in der Regel nicht relevant. Somit kann für diese Substanzen ohne Verlust in der produktrelevanten Qualität bzgl. Partikelgröße anstatt bei 85°C auch bei 40-60° C oder leicht oberhalb bzw. bei Raumtemperatur (20° C) gearbeitet werden.

Bei der Hochdruckhomogenisation kommt es zur Dissipation von Strömungsenergie in Wärme (Jahnke, S., Theorie der Hochdruckhomogenisation, Workshop Dispergiertechnik, 4<sup>th</sup> Expert Meeting, cdc 1999), das Produkt erwärmt sich (z.B. pro Zyklus um ca. 10-20°C beim LAB 40, APV Deutschland GmbH, Lübeck, Germany). Bei sehr temperaturempfindlichen Substanzen sollte diese Wärme nicht erst im Produktcontainer dem Produkt entzogen werden sondern vorzugsweise bereits im Homogenisationsturm während des Zerkleinerungsprozesses. Die Prozeßführung erfolgt in diesen Fällen bei abgesenkter Temperatur (Beispiel 14), d.h. unter Kühlung bei 4°C oder auch deutlich unter 0°C, z.B. bei -20° oder -50°C, was nur unter Vermeidung von Wasser als reiner äußerer Phase möglich ist. Entgegen den theoretischen Überlegungen (noch niedrigerer Dampfdruck von Wasser bei diesen tiefen Temperaturen) war die Hochdruckhomogenisation überraschenderweise ausreichend effektiv zur Herstellung von hochfeinen Partikeldispersionen. Weitere Maßnahmen sind Entgasung des Dispersionsmediums (z.B. im Vakuum

- 9 -

oder durch Erhitzen) und zusätzlich Schutzbegasung (z.B. mit Stickstoff) (Beispiel 16).

#### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Die in hochfeine Mikropartikel oder Nanopartikel zu überführende Substanz (z.B. Wirkstoffe, Polymere oder Wirkstoff-beladene Polymere) wird als Pulver unter Rühren in einem flüssigen Medium (Dispersionsmedium) zur Herstellung einer Prä-Suspension dispergiert. Dispergierung kann mit Rührern unterschiedlicher Bauart erfolgen, z.B. Propellerrührer, Rotor-Stator-Rührer (Ultra-Turrax), Zahnscheiben. Alternativ kann die gepulverte Substanz auch angerieben werden, z.B. in einer Mörsermühle. Der Substanz in der Mörsermühle wird sukzessive Dispersionsmedium unter Rühren zugesetzt.

Als Dispersionsmedien können alle Flüssigkeiten außer Wasser mit ausreichend niedriger Viskosität eingesetzt werden, z.B.

Polyole wie z.B. Glycerin, Polyethylenglykole (PEG) (z.B. PEG 400 und PEG 600), Polyether- und Polyesterpolyole, Glykole wie z.B. Propylenglykol, Ethylenglykol,

Öle wie z.B. mittelkettige Triglyceride (MCT) (z.B. Miglyole), langkettige Triglyceride (LCT) wie z.B. Isopropylmyristat, pflanzliche Öle wie Avocadoöl, Baumwollsamenöl, Distelöl, Erdnußöl, Jojobaöl, Kokosnußöl, Leinöl, Nußöl, Olivenöl, Palmkernöl, Sesamöl, Sojabohnenöl, Rizinusöl, Weizenkeimöl, tierische Öle wie Lebertran, Heilbuttleberöl, Rinderklauenöl,

flüssige Kohlenwasserstoffe wie z.B. dünnflüssiges Paraffin

Aalkohole wie Methanol, Ethanol, 1-Propanol, Isopropanol, n-Butanol, 2-Butanol, Pentanol, Hexanol, Octanol, Decanol, Allykohol, 1,2-Dihydroxyethan

- 10 -

Falls für das Endprodukt wünschenswert, kann dem Dispersionsmedium ein Wasseranteil zugemischt werden (z.B. Wasserzusatz zu PEG 400 im Hinblick auf eine spätere Befüllung von Weichgelatinekapseln). Die Wasseranteile bewegen sich in der Regel im Bereich von 1 bis 10%, es können aber auch höhere Anteile verwendet werden. Limitierender Faktor ist hierbei die chemische Stabilität der zu homogenisierenden Substanz. Höhere Anteile von Wasser haben zwar keinen oder wenig Effekt auf den mittleren Durchmesser der hergestellten Partikeldispersion, es wird jedoch der Anteil an größeren Partikeln zusätzlich minimiert. Der Durchmesser 95% sinkt in der Regel leicht. Für viele Produkte ist dies von keiner Relevanz. Interessant ist es jedoch bei der Herstellung von Nanopartikeldispersionen zur intravenösen Injektion. Verbleiben zu viele Partikel größer als 5 µm im Produkt, so kann dies zu Kapillarblockade führen.

Im Wasseranteil können auch Substanzen wie HPMC, PEG 6000 oder Aerosil aufgelöst werden, wenn dies für die angestrebte Endformulierung wünschenswert ist, zu der die Mikro- und Nanopartikeldispersionen verarbeitet werden sollen. Insbesondere sind diese bezüglich der Tablettenherstellung z.B. Calciumphosphate, Lactose, Stärke und ihre Derivate wie Stärkehydrolysate, Cellulosen, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Polyvinylpyrrolidon (PVP), Hexite, Glucose; bezüglich der Salbenherstellung kommen Substanzen wie Bentonit, Aerosil, Celluloseether, Celluloseester, Alginat, Pectinate, Traganth, Polyvinylalkohol, Polyethylenglykole, Gummi arabicum, Polyacrylate, Paraffin, Polymethacrylate, Vaselin, Plastibase in Betracht; und bezüglich der Verarbeitung in Kapseln sind z.B. Polyethylenglykole, Paraffin, flüssige Triglyceride (pflanzlich und tierisch) von Bedeutung.

Zur Stabilisierung der Suspension und der aus dieser hergestellten Mikro- und Nanopartikel können dem Dispersionsmedium stabilisierende Substanzen zugesetzt werden. Beispiele dafür sind:

- 11 -

1. sterisch stabilisierende Substanzen wie Poloxamere und Poloxamine (Polyoxyethylen-Polyoxypropylene-Block-Copolymere), ethoxylierte Sorbitanfettsäure-Ester, besonders Polysorbate (z.B. Polysorbat 80 bzw. Tween 80®), ethoxylierte Mono- und Diglyceride, ethoxylierte Lipide, ethoxylierte Fettalkohole oder Fettsäuren, und Ester und Ether von Zuckern oder von Zuckeralkoholen mit Fettsäuren oder Fettalkoholen (z.B. Saccharose-stearat, Saccharose-distearat, Saccharose-laurat, Saccharose-octanoat, Saccharose-palmitat, Saccharose-myristat).
2. geladene ionische Stabilisatoren so wie Diacetylphosphate, Phosphatidylglycerin, Lecithine unterschiedlicher Herkunft (z.B. Eilecithin oder Sojalecithin), chemisch modifizierte Lecithine (z.B. hydrierte Lecithine), genauso wie Phospholipide und Sphingolipide, Mischung von Lecithinen mit Phospholipiden, Sterolen (z.B. Cholesterol und Cholesterol-Derivate, genauso wie Stigmasterin) und ebenfalls gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Natriumcholat, Natriumglycocholat, Natriumtaurocholat, Natriumdeoxycholat oder ihrer Mischungen, Aminosäuren oder Anti-Flokkulantien, wie z.B. Natriumcitrat, Natriumpyrophosphat, Natriumsorbat [Lucks, J.S. et al. Int. J. Pharm., 1990, 58, 229 – 235]. Zwitterionische Tenside wie z.B. (3-[(3-cholamidopropyl)-dimethylammonio]-2-hydroxy-1-propanesulfonate) [CHAPSO], (3-[(3-cholamidopropyl)-dimethylammonio]-1-propanesulfonate) [CHAPS] und N-dodecyl-N,N-dimethyl-3-ammonio-1-propansulfonat. Kationische Tenside, insbesondere als Konservierungsmittel eingesetzte Verbindungen, wie z.B. Benzylidemethylhexadecylammoniumchlorid, Methylbenzethoniumchlorid, Benzalkonium-chlorid,

zu den für die Herstellung der Nanopartikel verwendeten und für die Herstellung der Nanopartikeln einsetzbaren Substanzen sind

- 12 -

1. Reinsubstanzen (z.B. Wirkstoffe im pharmazeutischen und kosmetischen Bereich)
2. Polymere
3. Wirkstoff-beladene Polymere

Die Reinsubstanzen beschränken sich nicht nur auf z.B. Wirkstoffe im pharmazeutischen und kosmetischen Bereich sondern stammen aus sehr unterschiedlichen Bereichen (z.B. Agrarwirtschaft, Nahrungsmittel). Im Agrarbereich sind eine Reihe von Pestiziden instabil in Wasser. Sie werden daher in der Ölphase einer Emulsion gelöst und diese hoch konzentriert hergestellt, um den Wasseranteil zu minimieren. Trotzdem ist die Lagerfähigkeit beschränkt. Mit vorliegendem Verfahren können chemisch labile Pestizide in einem wasserfreien Verfahren schonend in feine Nanopartikeldispersionen überführt werden, die dann auf Pflanzen aufgebracht werden können. Hier bietet sich bevorzugt die Homogenisation in mit Wasser mischbaren Dispersionsmedien an, z.B. PEG 400. Vor dem Versprühen mischt man die in PEG dispergierten Nanopartikel Wasser zu und versprüht mit konventionellen Sprühgeräten.

Im Nahrungsmittelbereich kommen beispielsweise Geschmacksverstärker als Wirkstoffe in Frage.

Ferner sind auch Holzschutz- oder Pflegemittel als Wirkstoffe von Interesse.

Im pharmazeutischen Bereich sind vor allem Wirkstoffe interessant, die eine zu geringe Bioverfügbarkeit haben und/oder in Wasser chemisch instabil sind. Ein klassisches Beispiel ist Cyclosporin, das bisher als Mikroemulsion (kritische Lösung) auf dem Markt ist. Der Nachteil der Mikroemulsion ist der initial hohe Plasmapeak, der die Nephrotoxizität begründet. Durch Überführung in eine Nanosuspension erhöht man die Lösungsgeschwindigkeit und damit die Bioverfügbarkeit im Vergleich zum gepulverten Wirkstoff, gleichzeitig vermeidet man die schnelle Wirkstoffdiffusion aus einer Lösung. Ein anderes Beispiel ist die

- 13 -

HIV-wirksame Substanz Azodicarbonamid (ADA). Überführung von ADA in Nanopartikel unter Verwendung von Wasser als Dispersionsmedium führt zu einer schaumigen Dispersion. Der gebildete Mikroschaum bleibt über mehrere Wochen stabil, das schaumige Produkt ist so nicht weiterverarbeitbar.

In dieser Erfindung zu verarbeitende Arzneistoffe sind z.B. aus den therapeutischen Gruppen:

## **Analgetika/Antirheumatische**

BTM Basen wie Morphin, Codein, Piritamid, Fentanyl und Fentanyl-  
derivate, Levomethadon, Tramadol, Diclofenac, Ibuprofen,  
Indometacin, Naproxen, Piroxicam, Penicillamin

### **Antiallergika**

Pheniramin, Dimetinden, Terfenadin, Atemizol, Loratadine,  
Doxylamin, Meclozin, Bamipin, Clemastin

## Antibiotika/Chemotherapeutika

hier von: Polypeptidantibiotika wie Colistin, Polymyxin B, Teicoplanin, Vancomycin; Malariamittel wie Chinin, Halofantrin, Mefloquin, Chloroquin, Virustatika wie Ganciclovir, Foscarnet, Zidovudin, Aciclovir und andere wie Dapson, Fosfomycin, Fusafungin, Trimetoprim

### **Antiepileptika**

Phenytoin, Mesuximid, Ethosuximid, Primidon, Phenobarbital,  
Valproinsäure, Carbamazepin, Clonazepam

## Antimykotika

b) extern außerdem:

*Clotrimazol, Econazol, Tioconazol, Fenticonazol, Bifonazole*

- 14 -

#### Corticoide (Interna)

Aldosteron, Fludrocortison, Betametason, Dexametason, Triamcinolon, Fluocortolon, Hydroxycortison, Prednisolon, Prednyliden, Cloprednol, Methylpredinsolon

#### Dermatika

##### a) Antibiotika:

Tetracyclin, Erythromycin, Neomycin, Gentamycin, Clindamycin, Framycetin, Tyrothricin, Chlortetracyclin, Mipirocin, Fusidinsäure

##### b) Virustatika wie oben, außerdem:

Podophyllotoxin, Vidarabin, Tromantadin

##### c) Corticoide wie oben, außerdem:

Amcinonid, Fluprednidien, Alclometason, Clobetasol, Diflaron, Halcinonid, Fluocinolon, Clocortolon, Flumetason, Diflucortolon, Fludroxycortid, Halometason, Desoximetason, Fluocinolid, Fluocortinbutyl, Fluprednidien, Prednicarbat, Desonid

#### Diagnostika

a) radioaktive Isotope wie Te99m, In111 oder I131, kovalent gebunden an Lipide oder Lipoide oder andere Moleküle oder in Komplexen

b) hochsubstituierte iodhaltige Verbindungen wie z.B. Lipide

#### Hämostyptika/Antihämorrhagika

Blutgerinnungsfaktoren VIII, IX

#### Hypnotika, Sedativa

Cyclobarbital, Pentobarbital, Phenobarbital, Methaqualon (BTM), Benzodiazepine (Flurazepam, Midazolam, Nitrazepam, Lormetazepam, Flunitrazepam, Triazolam, Brotizolam, Temazepam, Loprazolam)

- 15 -

Hypophysen-, Hypothalamushormone, regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe

Corticotrophin, Tetracosactid, Choriongonadotropin, Urofol-litropin, Urogonadotropin, Somatropin, Metergolin, Bromocriptin, Terlipressin, Desmopressin, Oxytocin, Argipressin, Ornipressin, Leuprorelin, Triptorelin, Gonadorelin, Busereelin, Nafarelin, Goselerin, Somatostatin

Immuntherapeutika und Zytokine

Dimepranol-4-acetatamidobenzozat, Thymopentin,  $\alpha$ -Interferon,  $\beta$ -Interferon,  $\gamma$ -Interferon, Filgrastim, Interleukine, Azathioprin, Ciclosporine

Lokalanaesthetika

intern:

Butanilicain, Mepivacain, Bupivacain, Etidocain, Lidocain, Articain, Prilocain,

extern außerdem:

Propipocain, Oxybuprocain, Tetracain, Benzocain

Migränemittel

Proxibarbal, Lisurid, Methysergid, Dihydroergotamin, Clonidin, Ergotamin, Pizotifen

Narkosemittel

Methohexital, Propofol, Etomidat, Ketamin, Alfentanil, Thiopental, Droperidol, Fentanyl

Nebenschilddrüsenhormone, Calciumstoffwechselregulatoren

Dihydrotachysterol, Calcitonin, Clodronsäure, Etidronsäure

Viruspolymeraseinhibitoren, Ribavirin, Cidofovir, Ganciclovir, Scopolamin, Pholedrin, Edoxudin, Idouridin, Tromantadin, Aciclovir, Acetazolamid, Diclofenamid, Carteolol, Timolol,

- 16 -

Metipranolol, Betaxolol, Pindolol, Befunolol, Bupranolol,  
Levobununol, Carbachol, Pilocarpin, Clonidin, Neostigmin

Psychopharmaka

Benzodiazepine (Lorazepam, Diazepam), Clomethiazol

Schilddrüsentherapeutika

l-Thyroxin, Carbimazol, Thiamazol, Propylthiouracil

Sera, Immunglobuline, Impfstoffe

- a) Immunglobuline allgemein und spezifisch wie Hepatitis-Typen, Röteln, Cytomegalie, Tollwut, FSME, Varicella-Zoster, Tetanus, Rhesusfaktoren
- b) Immunsera wie Botulismus-Antitoxin, Diphtherie, Gasbrand, Schlangengift, Skorpionsgift
- c) Impfstoffe wie Influenza, Tuberkulose, Cholera, Diphtherie, Hepatitis-Typen, FSME, Röteln, Hämophilus influenzae, Masern, Neisseria, Mumps, Poliomyelitis, Tetanus, Tollwut, Typhus

Sexualhormone und ihre Hemmstoffe

Anabolika, Androgene, Antiandrogene, Gestagene, Estrogene, Antiestrogene (Tamoxifen etc.)

Zystostatika und Metastasenhemmer

- a) Alkylantien wie Nimustin, Melphalan, Carmustin, Lomustin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Trofosfamid, Chlorambucil, Busulfan, Treosulfan, Prednimustin, Thiotepa
- b) Antimetabolite wie Cytarabin, Fluorouracil, Methotrexat, Mercaptopurin, Tioguanin
- c) Alkalioide wie Vinblastin, Vincristin, Vindesin
- d) Antibiotika wie Aclarubicin, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mitomycin, Plicamycin

- e) Komplexe von Nebengruppenelementen (z.B. Ti, Zr, V, Nb, Ta, Mo, W, Ru, Pt) wie Carboplatin, Cisplatin und Metalloacenverbindungen wie Titanocendichlorid
  - f) Amsacrin, Dacarbazin, Estramustin, Etoposid, Hydroxycarbamid, Mitoxanthron, Procarbazin, Temiposid
  - g) Alkylamidophospholipide (beschrieben in J.M. Zeidler, F. Emling, W. Zimmermann und H.J. Roth, Archiv der Pharmazie, 324 (1991), 687)
  - h) Etherlipide wie Hexadecylphosphocholin, Ilmofosin und Analoga, beschrieben in R. Zeisig, D. Arndt und H. Brachwitz, Pharmazie 45 (1990), 809-818.
  - i) Taxane wie z.B. Paclitaxel

Peptid- und Proteinwirkstoffe, insbesondere auch rekombinante Peptide und Proteine, wie z.B. Cyclosporin, LH-RH-Analoga, Follikel-stimulierendes Hormon (FSH), Gonadotropin Releasing Hormon Antagonist (GnRHA), Humanes Choriogonadotropin (hCG), Wachstumshormon-Releasing Faktor (GRF), Humanes Wachstumshormon (hGH), Interferon-beta 1a, Humanes Tumornekrosefaktor-bindendes Protein (hTBP), Humanes Interleukin-6 (hIL6), Lymphozyten-aktivierungsgen 3, Typ 1 Interferon Rezeptor

Generell können allgemein Wirkstoffe aus folgenden chemischen Gruppen verwendet werden.

- hydroxylierte Kohlenwasserstoffe
  - Carbonylverbindungen wie Ketone (z.B. Haloperidol), Monosaccharide, Disaccharide und Aminozucker
  - Carbonsäuren wie aliphatische Carbonsäuren, Ester aliphatischer und aromatischer Carbonsäuren, basisch substituierte

Wieder aufgebaute oder veränderte, z.B. Acetylierte, Aminocarbonsäuren, Peptide (z.B. Ciclosporin), Polypeptide,  $\beta$ -Lactamderivate, Penicilline, Cephalosporine, aromatische Aminosäuren, z.B. Tyrosin und Phenylalanin.

- 18 -

Carbonsäuren, vinyloge Carbonsäuren und vinyloge Carbonsäureester

- Kohlensäurederivate wie Urethane und Thiourethane, Harnstoff und Harnstoffderivate, Guanidinderivate, Hydantoine, Barbitursäurederivate und Thiobarbitursäurederivate
- Nitroverbindungen wie aromatische Nitroverbindungen und heteroaromatische Nitroverbindungen
- Amine wie aliphatische Amine, Aminoglykoside, Phenylalkylamine, Ephedrinderivate, Hydroxyphenylethanolamine, Adrenalinderivate, Amfetaminderivate, aromatische Amine und Derivate, quartäre Ammoniumverbindungen
- schwefelhaltige Verbindungen wie Thiole und Disulfane
- Sulfone, Sulfonsäureester und Sulfonsäureamide
- Polycarbocyclen wie Tetracycline, Steroide mit aromatischem Ring A, Steroide mit alpha, beta-ungesättigter Carbonylfunktion im Ring A und alpha Ketol-Gruppe (oder Methylketogruppe) am C 17, Steroide mit einem Butenolid-Ring am C 17, Steroide mit einem Pentadienolid-Ring am C 17 und Seco-Steroide
- O-haltige Heterocyclen wie Chromanderivate  
(z.B. Cromoglicinsäure)
- N-haltige Heterocyclen wie Pyrazolderivate  
(z.B. Propyphenazon, Phenylbutazon)
- Imidazolderivate (z.B. Histamin, Pilocarpin), Pyridinderivate (z.B. Pyridoxin, Nicotinsäure), Pyrimidinderivate (z.B. Trimetoprim), Indolderivate (z.B. Indometacin), Lysergsäurederivate (z.B. Ergotamin), Yohimbanderivate, Pyrrolidinderivate, Purinderivate (z.B. Allopurinol), Xanthinderivate, 8-Hydroxychinolinderivate, Amino-hydroxy-alkylierte Chinoline, Aminochinoline, Isochinolinderivate (z.B. Morphin, Codein), Chinazolininderivate, Benzopyridazinderivate, Pteridinderivate (z.B. Methotrexat), 1,4-Benzodiazepinderivate, tricyclische N-haltige Heterocyclen, Acridinderivate (z.B. Ethacridin) und Dibenzazepinderivate (z.B. Trimipramin)
- S-haltige Heterocyclen wie Thioxanthenderivate  
(z.B. Chlorprothixen)

- N,O- und N,S-haltige Heterocyclen wie monocyclische N,O-haltige Heterocyclen, monocyclische N,S-haltige Heterocyclen, Thiadiazinderivate, bicyclische N,S-haltige Heterocyclen, Benzothiadiazinderivate, tricyclische N,S-haltige Heterocyclen und Phenothiazinderivate
- O,P,N-haltige Heterocyclen (z.B. Cyclophosphamid)

An Polymeren können synthetische, halbsynthetische sowie natürliche eingesetzt werden. Insbesondere kommen in Frage z.B.

Cellulosederivate wie Ethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natriumcarboxymethyl-cellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, Methylhydroxyethylcellulose,

natürliche Polymere wie Alginate, Albumin, insbesondere Serumalbumin, Humanalbumin und bovines Albumin, Schellack, Wachse, Bienenwachs, Glanz-wachse, Kollagen, Kasein, Fibrin, Bentonit, Tragant, Xanthane, Polysaccharide wie Chitin, Dextrane, Hyaluronsäure

synthetische Polymere wie Polyacrylate, Polymethacrylate, Polyvinylsterivate Polyesterpolymere wie Polylactide, Polyglycolide und ihre Ko-Polymeren, Polyanhydride, Polyphosphorester, Blockpolymere aus Polyethylenglycol und Polyester, Polyhydroxybuttersäure, Polycyanoacrylate, Polycarbonate, Polycaprolacton.

In die Polymere können auch bereits vor der Homogenisation Stoffe eingeschlossen sein z.B. aus den oben genannten

Lösungsvermittelt oder auf andere Weise eingeschlossen sein.

- 20 -

Die Prä-Suspension wird dann z.B. in einem der folgenden Dispergiersysteme weiterverarbeitet: Hochdruckhomogenisatoren vom Typ des Kolben-Spalt-Homogenisators (APV Gaulin Systeme, French Press, Avestin), Jet-Stream-Homogenisatoren (z.B. Microfluidizer), Rotor-Stator-Systeme (Ultra-Turrax, Silverson-Homogenisatoren), Ultraschallbad, Ultraschallstab und Ultraschallhomogenisatoren.

Die hergestellte Prä-Suspension wird bei ca. 100 bar bis ca. 2000 bar unter Anwendung von einem, mehreren oder vielen Zyklen homogenisiert. Die anzuwendenden Drücke im Hochdruckhomogenisator und die Zahl der Zyklen sind eine Funktion von der gewünschten Feinheit der Partikel. In der Regel erfordert die Herstellung von Nanopartikeln höhere Drücke (z.B. 1000 bar oder darüber) und eine höhere Anzahl an Zyklen. Die Zahl der Zyklen hängt ebenfalls von der Leistungsfähigkeit des Homogenisators ab (z.B. 4 - 20 Zyklen bei APV Gaulin Maschinen, teilweise bis zu 50 bzw. mehreren hundert Zyklen beim Mikrofluidizer).

Die Charakterisierung der hochfeinen Mikropartikeldispersionen und Nanopartikel erfolgte mit Laser Diffraktometrie (LD) (Coulter LS230, Firma Coulter Electronics, Miami, USA) und mit Photonenzorrelationsspektroskopie (PCS) (Zetasizer 4, Malvern Instruments, Malvern, United Kingdom). Charakterisierungsparameter waren der LD-Durchmesser 50% (D50%), 90% (D90%) und 95% (D95%) der mit dem LD gemessenen. Die PCS (Meßbereich ca. 3nm - 3µm) ergibt den PCS-Durchmesser und als Maß für die Breite der Verteilung den Polydispersitätsindex (PI) im Bereich von 0,000 (= ideal monodispers) bis 0,500 (sehr breite Verteilung), oberhalb von 0,5 ist keine Aussage über die Breite der Verteilung mehr möglich.

Die Feinheit der hergestellten Dispersion richtet sich nach dem Verwendungszweck. Die Zielgröße für Partikel aus Polymeren liegt oft im Bereich weniger Mikrometer. Beispiele sind Dispersionen aus Ethylcellulose zum Überziehen von Tabletten oder Kortikoid-

- 21 -

beladene Polylactid-glycolidpartikel zur Aufnahme durch Makrophagen nach intraarticularer Injektion (Zielgröße ca. 1-2 µm). Für schwerlösliche Arzneistoffe liegt die Zielgröße oft im Bereich ca. 1 µm bzw. im Nanometerbereich, z.B. Azodicarbonamid. Durch entsprechende Wahl von Druck und Zyklenzahl lässt sich die Zielgröße im Produktionsprozeß kontrollieren.

Kurze Beschreibung der Abbildungen:

Abb. 1: LD-Durchmesser 50%, 90% und 95% der Mikropartikel-dispersionen aus Beispiel 9 hergestellt mit Weichmacherzusatz (oben) und der erfindungsgemäßen Weichmacher-freien Dispersion (unten) als Funktion der Zahl der Homogenisationszyklen (2 bis 10 Zyklen, 1500 bar).

Abb. 2: LD-Durchmesser 50%, 90% und 95% der erfindungsgemäßen Weichmacher-freien Dispersion aus Beispiel 10 hergestellt bei unterschiedlichen Temperaturen (20°, 40°, 60° und 85° C).

Abb. 3: LD-Durchmesser 50%, 90% und 95% der Mikropartikel-dispersionen aus Beispiel 11 mit Weichmacherzusatz (A) und der erfindungsgemäßen Weichmacher-freien Dispersion (0) hergestellt bei 20°C (links) und bei 40°C (rechts).

Abb. 4: Partikelgrößenverteilungskurven der Mikropartikel-dispersion aus Beispiel 3 hergestellt durch Homogenisation in wasserfreiem Medium (WF) und zum Vergleich in Wasser (W).

Beispiele

Beispiel 1:

Der Arzneistoff 1-[(2,7-bis(2,6-dimethyl-4-morpholinyl)-6-phenyl-4-pteridinyl)-(2-hydroxyethyl)-amino]-2-methyl-[cis(cis)]-propan-1,3-diol wird in einem wasserfreien Glyzerin-Glycolat-Mischung zweier

- 22 -

80 (0,5%) dispergiert und dann die erhaltene Prä-Dispersion in einem diskontinuierlichen Micron LAB40 hochdruckhomogenisiert (APV Deutschland GmbH, Lübeck, Germany). Produktionsparameter waren 2 Zyklen bei 150 bar, dann 2 Zyklen bei 500 bar und anschließend 6 Zyklen bei 1500 bar. Homogenisation erfolgte bei Raumtemperatur. Partikelgrößenanalytik, mit dem Laserdiffraktometer Coulter LS230 (Coulter Electronics, USA). Nach den 6 Zyklen mit 1500 bar betrug der D50% 1,7 µm, der D90% 4,5 µm und der D95% 5,4 µm.

#### Beispiel 2

Zur Herstellung von Nanopartikeln wurde der Arzneistoff aus Beispiel 1 wie dort beschrieben homogenisiert, wobei jedoch 20 Zyklen bei 1500 bar gefahren wurden. Der mit Photonenkorrelationsspektroskopie bestimmte mittlere PCS-Durchmesser betrug 950 nm, der PI 0,513.

#### Beispiel 3

Der Arzneistoff aus Beispiel 1 (1%) wurde in wasserfreiem Glycerol unter Zusatz von Tween 80 (0,5%) dispergiert und eine Mikropartikeldispersion wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt, jedoch mit 10 Zyklen bei 1500 bar homogenisiert. Zum Vergleich wurde der Arzneistoff auch unter identischen Bedingungen in rein wäßriger Dispersion homogenisiert (Ersatz von Glycerol durch Wasser). Die Durchmesser waren jeweils 1,3 µm und 0,9 µm (D50%), und 3,2 µm und 2,3 µm (D90%).

#### Beispiel 4

Das synthetische Polymer Eudragit RS PO (Polyacrylsäure-trimethylamino-ethylester., Röhm GmbH, Darmstadt, Germany) wurde in 10% unter Zusatz von 1,5% Tween 80 in Propylenglycol dispergiert. Die Partikelgrößenbestimmung des mit Ultraschall dispergierten Pulvers ergab einen D50% von 79,7 µm und einen D95% von 185 µm. Homogenisation erfolgte analog Beispiel 1 im diskontinuierlichen Micron LAB40, Produktionsparameter waren 2 Zyklen bei 150 bar, 2 Zyklen bei 500 bar und anschließend 2 Zyklen bei 1500 bar

- 23 -

(Raumtemperatur). Der PCS-Durchmesser der Nanopartikeldispersion betrug 123 nm, der Polydispersitätsindex 0,185. In Übereinstimmung waren damit der LD-Durchmesser D50% von 139 nm und der D99% von 149 nm.

#### Beispiel 5

10 % Traganth wurde in Miglyol 812 unter Zusatz von 1 % Span 80 dispergiert und Mikropartikel wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt. Der mit Lichtmikroskopie bestimmte mittlere Durchmesser betrug nach 10 Zyklen bei 1500 bar 7,54 µm.

#### Beispiel 6

Es wurden zwei Mikropartikeldispersionen analog zu Beispiel 1 hergestellt, Herstellungsparameter waren 2 Zyklen mit 150 bar, 2 Zyklen mit 500 bar und 4 Zyklen bei 1500 bar. Die eine Dispersion war wasserfrei (0% Wasser), die zweite enthielt 1,0 % Wasser. Die Durchmesser waren jeweils 1,9 µm und 2,1 µm (D50%), und 4,9 µm und 5,4 µm (D90%).

#### Beispiel 7

Es wurden zwei Mikropartikeldispersionen analog zu Beispiel 6 hergestellt. Die eine Dispersion enthielt 10 % Wasser, die zweite enthielt 30 % Wasser. Die Durchmesser waren jeweils 1,7 µm und 1,7 µm (D50%), und 4,1 µm und 4,2 µm (D90%).

#### Beispiel 8

Es wurde eine Mikropartikeldispersion analog zu Beispiel 7 hergestellt (4 Zyklen mit 1500 bar), der Wassergehalt jedoch auf 50% erhöht. Die Durchmesser D50% mit 1,5 µm und D90% mit 3,7 µm blieben trotz steigenden Wassergehalts im Vergleich zu Beispiel

#### Beispiel 9

Bestimmung des Einflusses eines Weichmachers auf das Homogenisationsergebnis: Es wurden unter Rühren zwei Ethylcellulose (20

- 24 -

macher-freien Dispersion war: 10,0 % Ethylcellulose, 1,18 % Ölsäure, 0,24% Natronlauge und Wasser auf 100%. Die Weichmacher-haltige Dispersion enthielt zusätzlich 1,74% Dibutylsebacat. Homogenisation erfolgte bei 85° C, Homogenisationsparameter waren 2 Zyklen bei 150 bar, 2 Zyklen bei 500 bar und anschließend variierende Zyklenzahlen bei 1500 bar. Es wurden jeweils fünf Mikropartikeldispersionen mit 2, 4, 6, 8 und 10 Zyklen bei 1500 bar hergestellt und die Durchmesser 50%, 90% und 95% bestimmt (Abbildung 1). Die Durchmesser der erfindungsgemäßen Weichmacher-freien Dispersion liegen deutlich niedriger, das heißt Weichmacher-Zusatz fördert nicht die Dispergierfähigkeit des Polymers.

#### Beispiel 10

Bestimmung des Einflusses der Temperatur auf das Homogenisationsergebnis: Es wurden Weichmacher-freie Ethylcellulose-Dispersionen bei unterschiedlicher Temperatur homogenisiert. Die Zusammensetzung war identisch zu Beispiel 9, Homogenisationsparameter waren 2 Zyklen bei 150 bar, 2 Zyklen bei 500 bar und 10 Zyklen bei 1500 bar, Produktionstemperaturen der vier Formulierungen waren 20°, 40°, 60° und 85° C. Die Durchmesser 50%, 90% und 95% wurden mit Laserdiffaktometrie bestimmt (Abbildung 2) und ändern sich mit der Temperatur nicht.

#### Beispiel 11

Bestimmung des Einflusses eines Weichmachers auf das Homogenisationsergebnis bei niedriger Temperatur: Es wurden zwei Ethylcellulose-Dispersionen identisch zu Beispiel 9 hergestellt (Weichmacher-freie Dispersion, Weichmacher-haltige Dispersion). Die Homogenisation erfolgte jeweils bei 20° C und 40°C, Homogenisationsparameter waren 2 Zyklen bei 150 bar, 2 Zyklen bei 500 bar und 2 Zyklen bei 1500 bar. Die Durchmesser 50%, 90% und 95% zeigt Abbildung 3. Die Durchmesser der erfindungsgemäßen Weichmacher-freien Dispersion liegen deutlich niedriger, das heißt Weichmacher-Zusatz behindert den Dispergierprozeß.

- 25 -

### Beispiel 12

Die Substanz Azodicarbonamid (ADA) (10%) wurde unter Zusatz von Tween 80 (0,5%) in Polyethylenglycol 400 (PEG 400) unter Rühren dispergiert. Die Mikropartikel-Dispersion wurde wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt. Produktionsparameter waren 2 Zyklen bei 150 bar, 2 Zyklen bei 500 bar und anschließend 4 Zyklen bei 1500 bar. Der Durchmesser 50% betrug 3,0 µm, der D90% 6,2 µm und der D95% 7,2 µm.

### Beispiel 13

Verringerung des Anteils an Mikropartikeln mit einer Größe deutlich oberhalb des Durchmessers 50%: Der Arzneistoff wurde analog den Beispielen 6 bis 8 in Dispersionsmedien mit 0% Wasser (Glycerol) 10%, 30%, 50% Wasser (Glycerol-Wasser Mischungen) und in 100% Wasser dispergiert (Zusammensetzung identisch zu Beispielen 6-8). Homogenisation erfolgte wie in den Beispielen 6-8, aber mit 10 Zyklen bei 1500 bar. Der D50% zeigte wenig Änderung, der Durchmesser 95% sank von 3,9 µm (in 0% Wasser, d.h. reines Glycerol) auf 2,8 µm in reinem Wasser (Differenz ca. 1,1 µm).

Alternativ kann dieser Effekt auch in wasserfreien Medien durch einfache Erhöhung der Zahl der Homogenisationszyklen erzielt werden. In reinem Glycerol (0% Wasser) sinkt der D95% von 7,0 µm (nach 2 Zyklen bei 1500 bar) auf 3,9 µm (nach 10 Zyklen), d.h. Differenz ca. 3,1 µm.

### Beispiel 14

Herstellung einer Klinikcharge unter Sauerstoff-armen Bedingungen und Schutzbegasung: Azodicarbonamid (1%) wurde unter Zusatz von

(Homogenisationsdruck: 700 bar, Raumtemperatur). Propylenklykol wurde vorher durch Erhitzen entgast. Der Produktcontainer wurde

- 26 -

mittlere Durchmesser betrug nach 30 Minuten Homogenisationszeit 5,45 µm.

#### Beispiel 15

1% Cyclosporin wurde unter Zusatz von 1% Tween 80 in Propylen-glycol unter Rühren mit einem Ultra-Turrax dispergiert (9500 rpm, 1 Minute) und dann im LAB 40 bei Raumtemperatur 2 Zyklen bei 150 bar homogenisiert. Der PCS-Durchmesser betrug 203 nm, der Polydispersitätsindex 0,132. Eine Erhöhung des Cyclosporin-Anteils auf 5% ergab Partikel mit 182 nm, PI 0,131. Die Partikel sind nach Herstellung, z.B. durch Zentrifugation, abzutrennen.

#### Beispiel 16

1 % PLA/GA (Resomer RG 504, Boehringer Ingelheim, Germany ) wurde unter Zusatz von 0,5 % Tween 80 in Propylenglykol unter Rühren dispergiert und dann in Micron LAB 40 2 Zyklen bei 100 bar und 8 Zyklen bei 150 bar homogenisiert. Der LD-Durchmesser 50% betrug 19,0 µm.

#### Beispiel 17

1% medizinische Kohle wurde unter Zusatz von 1% Tween 80 mit Propylenglycol angerieben, anschließend mit einem Ultra-Turrax dispergiert (9500 rpm, 1 Minute) und dann unterhalb Raumtemperatur bei 4° C in einem LAB 40 homogenisiert. Produktionsparameter waren 2 Zyklen mit 150 bar, 2 Zyklen mit 500 bar und 5 Zyklen mit 1500 bar. Der Durchmesser 50% betrug 5,6 µm, der D90% 13,5 µm und der D95% 16,1 µm. Eine zweite Charge identischer Zusammensetzung wurde bei -20° C homogenisiert. Der Durchmesser 50% betrug 5,5 µm, der D90% 13,0 µm und der D95% 15,3 µm.

- 27 -

Patentansprüche

1. Verfahren zur schonenden Herstellung von hochfeinen Mikro- und Nanopartikeln mit einer Partikelgröße (mittlerer Durchmesser der Anzahlverteilung) kleiner als 10 µm, insbesondere kleiner als 5 µm und bevorzugter kleiner als 1 µm, dadurch gekennzeichnet, daß ein Matrixmaterial in einem wasserfreien oder wasserreduzierten Medium und/oder bei niedrigen Temperaturen unter 90 °C, vorzugsweise Raumtemperatur (20°C) und insbesondere unterhalb des Gefrierpunktes von Wasser, einem Hochdruckhomogenisationsprozeß unterworfen wird, der zu einer schonenden Partikelzerkleinerung führt unter Minimierung der Beeinträchtigung der chemischen Stabilität des homogenisierten Materials.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem homogenisierten Matrixmaterial um Arzneistoffe (pharmazeutische Wirkstoffe oder Veterinärarzneistoffe) oder um Wirkstoffe und/oder Hilfsstoffe und/oder Zusatzstoffe für Kosmetika, Agrarprodukte, Nahrungsmittel und konservierende Produkte handelt.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem homogenisierten Matrixmaterial um die Arzneistoffe Ciclosporin, Azodicarbonamid, Paclitaxel, Prednisolon, Carbamazepin, Taxol, Morphin, Diclofenac, Ibuprofen, Phenobarbital oder Cromoglicin handelt.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem homogenisierten Matrixmaterial um synthetische,
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem homogenisierten Matrixmaterial um synthetische

- 28 -

olid, Polylactid/-glycolid-Copolymer, Polyorthoester, Polyhydroxybutyrat (PHB), Polyhydroxyvaleriat (PHV), Polyhydroxybutyrat/-valeriat-Copolymer, Polyacrylate, Polymethacrylate, Polyvinylderivate, Blockpolymere aus Polyethylenglycol und Polyester, Polyhydroxybuttersäure, Polycyanoacrylate, Polycarbonate oder Polycaprolacton, handelt.

6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem homogenisierten Matrixmaterial um natürliche Makromoleküle, insbesondere Alginate, Albumin, bevorzugt Serumalbumin, Humanalbumin und bovines Albumin, Kollagen, Kasein, Fibrin, Tragant, Xanthane, Polysaccharide, insbesondere Chitin, Dextrane oder Hyaluronsäure handelt.
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem homogenisierten Matrixmaterial um mit Arznei- oder Wirkstoff beladenen Polymere oder natürliche Makromoleküle handelt.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem mit Arznei- oder Wirkstoff beladenem homogenisierten Matrixmaterial um die Polymere Polylactid, Polyglycolid, Polylactid/-glycolid-Copolymer, Polyorthoester, Polyhydroxybutyrat (PHB), Polyhydroxyvaleriat (PHV), Polyhydroxybutyrat/-valeriat-Copolymer handelt.
9. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem mit Arznei- oder Wirkstoff beladenem homogenisierten Matrixmaterial um natürliche Makromoleküle, insbesondere Alginate, Albumin, bevorzugt Serumalbumin, Humanalbumin und bovines Albumin, Kollagen, Kasein, Fibrin, Bentonit, Tragant, Xanthane, Polysaccharide wie Chitin, Dextrane oder Hyaluronsäure handelt.

- 29 -

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet daß die zu zerkleinernden Materialien in einem nichtwässrigem oder wasserfreiem Dispersionsmedium dispergiert sind.
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet daß die zu zerkleinernden Materialien in einem ölichen Medium, insbesondere mittelkettigen Triglyceriden (MCT), Erdnußöl, Rizinisöl, Baumwollsamenöl, Distelöl, langkettigen Triglyceriden (LCT), insbesondere Soyaöl, Triacetin oder Isopropylmyristat, dispergiert sind.
12. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet daß die zu zerkleinernden Materialien in flüssigen Kohlenwasserstoffen, insbesondere dünnflüssigem Paraffin, dickflüssigem Paraffin, Hexan oder Octan, dispergiert sind.
13. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet daß die zu zerkleinernden Materialien in Polyethylenglykolen (PEG), insbesondere PEG 100 bis PEG 1000, wasserfreiem Glycerol, wasserfreien Alkoholen, insbesondere Methanol, Ethanol, 1-Propanol, Isopropanol, n-Butanol, 2-Butanol, Pentanol, Hexanol, Octanol, Decanol, Allylalkohol, Propargylalkohol, Ethanol, Isopropanol und Butanol, oder Propylenglykolen dispergiert sind.
14. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet daß die zu zerkleinernden Materialien in Dimethylsulfoxid dispergiert sind.

• Spezifische Anwendungswichtigkeit kann, im Rahmen gegebenenfalls minimierten oder produkttechnisch wünschenswerten Anteil an Wasser enthält.

- 30 -

16. Verfahren nach dem Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet daß die zu zerkleinernden Materialien in einem Dispersionsmedium dispergiert sind, daß weniger als 5 Gew.%, insbesondere weniger als 1 Gew.% an Wasser enthält.
17. Verfahren nach dem Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet daß die zu zerkleinernden Materialien in einem Dispersionsmedium dispergiert sind, daß weniger als 10 Gew.% an Wasser enthält.
18. Verfahren nach dem Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet daß die zu zerkleinernden Materialien in einem Dispersionsmedium dispergiert sind, daß weniger als 50 Gew.% an Wasser enthält.
19. Verfahren nach dem Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet daß die zu zerkleinernden Materialien in einem Dispersionsmedium dispergiert sind, daß weniger als 99 Gew.%, insbesondere weniger als 80 Gew.% an Wasser enthält.
20. Verfahren nach dem Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet daß die zu zerkleinernden Materialien in einem Dispersionsmedium dispergiert sind, daß Wasser enthält, in dem weitere Substanzen gelöst sind, insbesondere Polymere, bevorzugt bei Raumtemperatur feste Polyethylenglykole, bevorzugt PEG 6000, oder Cellulosederivate, insbesondere Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC).
21. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 20, dadurch gekennzeichnet daß die zu zerkleinernden Materialien in einem Medium gemäß einem der Ansprüche 10 bis 14 dispergiert sind, dem ein Anteil an Wasser zugefügt wurde.
22. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Prozeßtemperatur oberhalb Raumtemperatur

- 31 -

(20°C) ist, vorzugsweise jedoch unter 50° C und insbesondere unter 30° C.

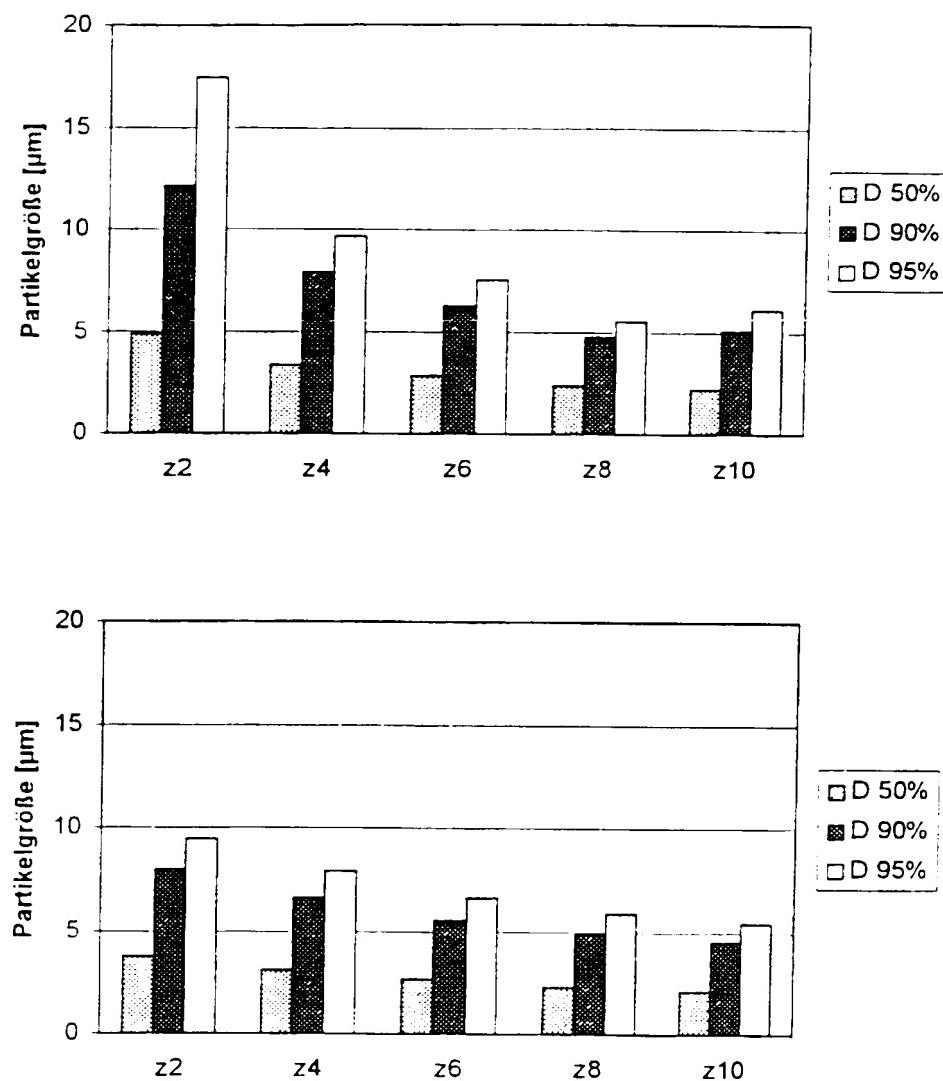
23. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Prozeßtemperatur Raumtemperatur (20°C) ist, vorzugsweise darunter, insbesondere bei ca. 4° C.
24. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Prozeßtemperatur unterhalb des Gefrierpunktes des Wassers ist, vorzugsweise unter -20°C und insbesondere unter -50° C.
25. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß die Prozeßführung unter Ausschluß von Sauerstoff erfolgt, insbesondere unter Begasung mit inerten Gasen, bevorzugt Stickstoff oder Argon, oder unter Vakuum erfolgt.
26. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß beim Prozeß eingesetzte Dispersionsmedien vor Gebrauch entgast werden.
27. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß der Hochdruckhomogenisationsprozeß in einem Kolben-Spalt-Homogenisator erfolgt.
28. Verfahren nach einem der Ansprüchen 1 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß der Hochdruckhomogenisationsprozeß in einem Jet Stream-Homogenisator erfolgt, insbesondere einem Microfluidizer.  
zeichnet, daß der Homogenisationsprozeß in einem Rotor-Stator-Homogenisator mit hoher Leistungsdichte erfolgt.

- 32 -

30. Hochfeine Mikro- oder Nanopartikel-Dispersionen herstellbar nach dem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 27.

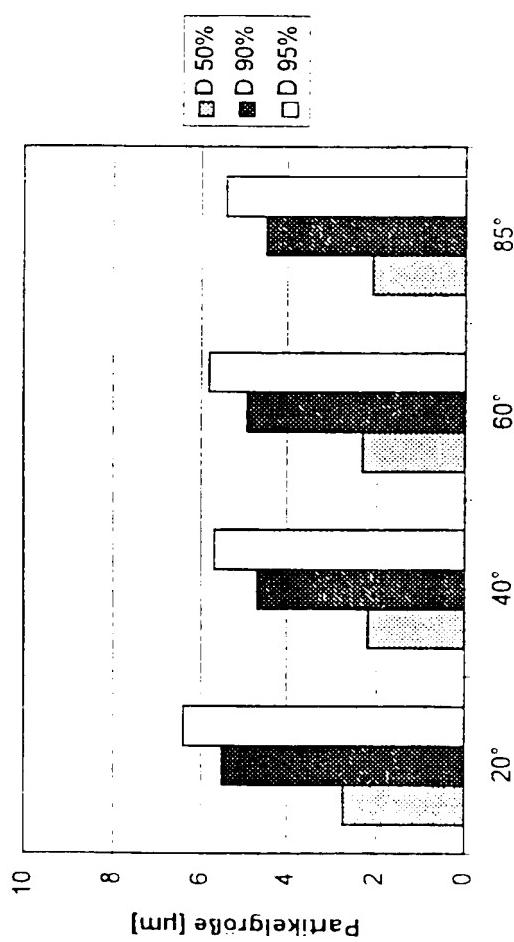
1 / 4

Abb. 1:





2/4



\abb. 2:



3/4

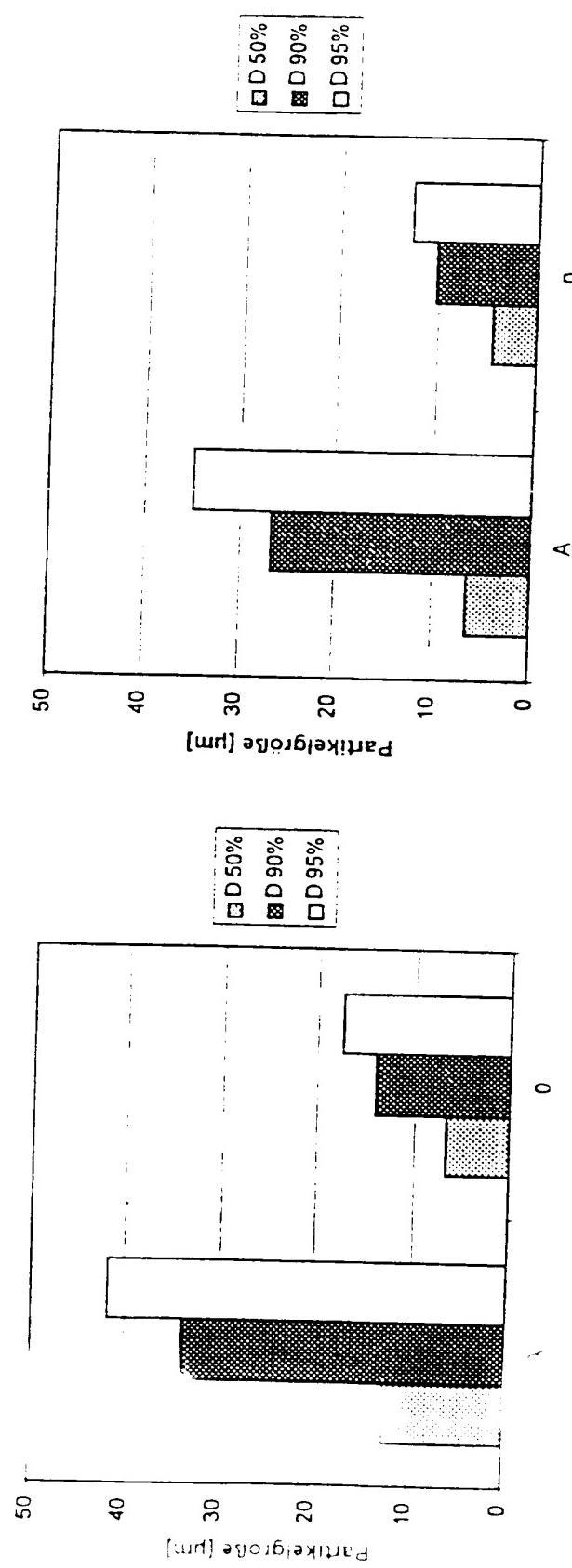
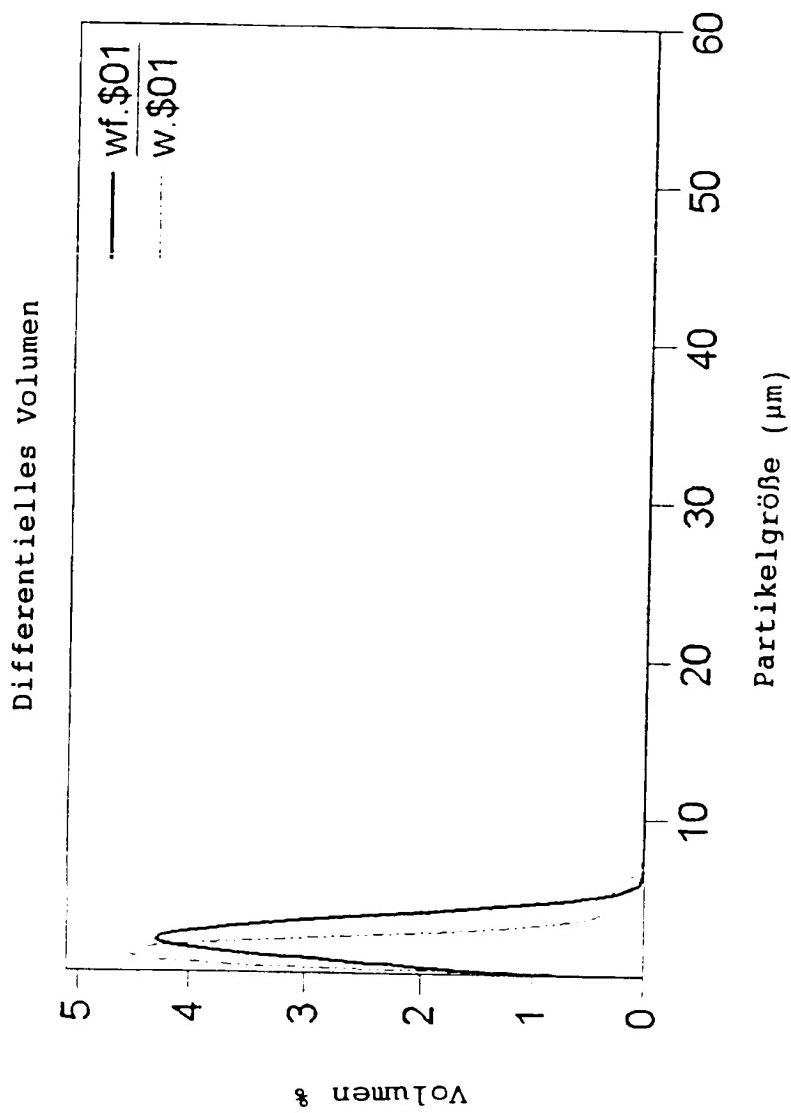


Abb. 3:



4/4





# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 00/06535

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K9/14 A61K9/51

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 778 083 A (FREUNT IND CO LTD) 11 June 1997 (1997-06-11)  column 6, line 12 -column 7, line 33 examples 1,2 claims 1-3 ---	1,2, 10-13, 15-19,28
X	US 5 510 118 A (BOSCH H WILLIAM ET AL) 23 April 1996 (1996-04-23)  column 3, line 65 -column 4, line 15 column 4, line 61 - line 66 column 7, line 39 -column 8, line 3 table 1 claims 1,2,7-9 --- -/-	1,2, 10-13, 15-22,28

Further documents are listed in the continuation of box C

Patent family members are listed in annex

\* Special categories of cited documents

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents

SEARCHED AND SERIALIZED  
BY THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

SEARCHED AND SERIALIZED  
BY THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

DATE OF RECEIPT OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT

DATE OF RECEIPT OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT

15 December 2000

22/12/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office  
Postfach 80 30 800  
D-8031-7030-04-02-04  
Fax: +49-89-269-04-03-14

Authorized officer

EDSKamp

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 00/06535

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 44 40 337 A (DDS DRUG DELIVERY SERVICES GES) 15 May 1996 (1996-05-15)  page 7, line 26 -page 8, line 17 examples 1,4,5,14-16 claims ----	1-3,10, 11,13, 15-21, 27,28
X	US 5 091 187 A (HAYNES DUNCAN H) 25 February 1992 (1992-02-25) cited in the application column 11, line 47 -column 12, line 6 examples 1,6,8 claim 1 ----	1,2,10, 15-20, 23,25,28
P,X	WO 00 25772 A (HOFFMANN LA ROCHE) 11 May 2000 (2000-05-11)  page 1, line 17 -page 2, line 23 page 3, line 24 -page 4, line 16 examples 1-4; table 3 claims 1,14,17-20,23,24,26,27 -----	1,2,10, 11,13, 15-19, 22,23,28
P,X	WO 99 61001 A (RTP PHARMA INC) 2 December 1999 (1999-12-02)  example 1 -----	1,2,15, 19,20, 22,23,28

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 00/06535

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 0778083	A	11-06-1997		JP 9155183 A US 5882680 A		17-06-1997 16-03-1999
US 5510118	A	23-04-1996		AU 4867396 A WO 9625152 A		04-09-1996 22-08-1996
DE 4440337	A	15-05-1996		AU 714978 B AU 3982795 A CA 2205046 A CN 1172428 A CZ 9701426 A DE 19581305 D WO 9614830 A EP 0790821 A FI 971986 A HU 77526 A JP 10508614 T NO 972142 A PL 320085 A SK 58497 A US 5858410 A		13-01-2000 06-06-1996 23-05-1996 04-02-1998 15-10-1997 05-11-1998 23-05-1996 27-08-1997 08-07-1997 28-05-1998 25-08-1998 26-06-1997 15-09-1997 05-11-1997 12-01-1999
US 5091187	A	25-02-1992		US 5091188 A AT 181234 T AU 7852891 A CA 2078990 A DE 69131349 D DE 69131349 T DK 533690 T EP 0533690 A ES 2134776 T GR 3030825 T IN 173056 A KR 1591114 B MX 25532 A RU 2100030 C WO 9116068 A US RE35338 E US 5246707 A ZA 9103122 A		25-02-1992 15-07-1999 11-11-1991 27-10-1991 22-07-1999 18-11-1999 22-11-1999 31-03-1993 16-10-1999 30-11-1999 05-02-1994 01-12-1998 01-10-1993 27-12-1997 31-10-1991 24-09-1996 21-09-1993 29-04-1992
WO 0025772	A	11-05-2000		AU 1044400 A		22-05-2000
WO 9961001	A	02-12-1999		AU 4217599 A		13-12-1999



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/06535

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 A61K9/14 A61K9/51

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestpräststoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole):  
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestpräststoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 778 083 A (FREUNT IND CO LTD) 11. Juni 1997 (1997-06-11)  Spalte 6, Zeile 12 -Spalte 7, Zeile 33 Beispiele 1,2 Ansprüche 1-3  ---	1,2, 10-13, 15-19,28
X	US 5 510 118 A (BOSCH H WILLIAM ET AL) 23. April 1996 (1996-04-23)  Spalte 3, Zeile 65 -Spalte 4, Zeile 15 Spalte 4, Zeile 61 - Zeile 66 Spalte 7, Zeile 39 -Spalte 8, Zeile 3 Tabelle 1 Ansprüche 1,2,7-9  ---	1,2, 10-13, 15-22,28  -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prinzipanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie z.B. gefundene)

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prinzipalsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*V\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn sie zur Entwicklung mit herangezogen wurde

Bestätigung des Abschlusses der internationalen Recherche

Bestätigung des Abschlusses der internationalen Recherche

15. Dezember 2000

22/12/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Internationales Patentamt  
Postfach 11 00  
D-80 30 FRANKFURT  
Tel. 061 10 340-2041-2042-2043  
Fax 061 10 340-3075

Revolmächtigter Bevollmächtigter

EDSK-BMP

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP 00/06535

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 44 40 337 A (DDS DRUG DELIVERY SERVICES GES) 15. Mai 1996 (1996-05-15)  Seite 7, Zeile 26 -Seite 8, Zeile 17 Beispiele 1,4,5,14-16 Ansprüche ---	1-3,10, 11,13, 15-21, 27,28
X	US 5 091 187 A (HAYNES DUNCAN H) 25. Februar 1992 (1992-02-25) in der Anmeldung erwähnt Spalte 11, Zeile 47 -Spalte 12, Zeile 6 Beispiele 1,6,8 Anspruch 1 ---	1,2,10, 15-20, 23,25,28
P,X	WO 00 25772 A (HOFFMANN LA ROCHE) 11. Mai 2000 (2000-05-11)  Seite 1, Zeile 17 -Seite 2, Zeile 23 Seite 3, Zeile 24 -Seite 4, Zeile 16 Beispiele 1-4; Tabelle 3 Ansprüche 1,14,17-20,23,24,26,27 ---	1,2,10, 11,13, 15-19, 22,23,28
P,X	WO 99 61001 A (RTP PHARMA INC) 2. Dezember 1999 (1999-12-02)  Beispiel 1 ---	1,2,15, 19,20, 22,23,28

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/06535

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0778083	A	11-06-1997	JP 9155183 A US 5882680 A		17-06-1997 16-03-1999
US 5510118	A	23-04-1996	AU 4867396 A WO 9625152 A		04-09-1996 22-08-1996
DE 4440337	A	15-05-1996	AU 714978 B AU 3982795 A CA 2205046 A CN 1172428 A CZ 9701426 A DE 19581305 D WO 9614830 A EP 0790821 A FI 971986 A HÜ 77526 A JP 10508614 T NO 972142 A PL 320085 A SK 58497 A US 5858410 A		13-01-2000 06-06-1996 23-05-1996 04-02-1998 15-10-1997 05-11-1998 23-05-1996 27-08-1997 08-07-1997 28-05-1998 25-08-1998 26-06-1997 15-09-1997 05-11-1997 12-01-1999
US 5091187	A	25-02-1992	US 5091188 A AT 181234 T AU 7852891 A CA 2078990 A DE 69131349 D DE 69131349 T DK 533690 T EP 0533690 A ES 2134776 T GR 3030825 T IN 173056 A KR 159114 B MX 25532 A RU 2100030 C WO 9116068 A US RE35338 E US 5246707 A ZA 9103122 A		25-02-1992 15-07-1999 11-11-1991 27-10-1991 22-07-1999 18-11-1999 22-11-1999 31-03-1993 16-10-1999 30-11-1999 05-02-1994 01-12-1998 01-10-1993 27-12-1997 31-10-1991 24-09-1996 21-09-1993 29-04-1992
WO 0025772	A	11-05-2000	AU 1044400 A		22-05-2000
WO 9961001	A	02-12-1999	AU 4217599 A		13-12-1999

